

# Adherence til immunsuppressiv behandling etter nyretransplantasjon Validering av et verktøy

*Masteroppgave i klinisk farmasi*

Marte Theie Gustavsen



Farmasøytisk institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15. mai 2015



# **Adherence til immunsuppressiv behandling etter nyretransplantasjon**

## **Validering av et verktøy**

Marte Theie Gustavsen

Masteroppgave i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt

Det matematisk- naturvitenskapelige fakultet

Veileder:

Anders Åsberg

Utført ved  
Nyrefysiologisk Laboratorium  
Medisinsk Avdeling  
Rikshospitalet  
Oslo

© Forfatter

År 2015

Tittel Adherence til immunsuppressiv behandling etter nyretransplantasjon

Forfatter Marte Theie Gustavsen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

**Hensikt:** Etter en nyretransplantasjon trenger pasientene livslang immunsuppressiv behandling. For optimale langtidsresultater er adherence til behandlingen avgjørende. Målet med oppgaven var å validere det selvrapporterende spørreskjemaet BAASIS© for å estimere pasienters adherence til den immunsuppressive behandlingen etter nyretransplantasjon. Det var ønskelig å finne et verktøy, eller den beste kombinasjonen av verktøy, som enkelt, presist og nøyaktig målte adherence. Det overordnede målet er at adherencedata kan innhentes fra pasientene inn i Norsk Nefrologiregister (NNR) og brukes i analysene av behandlingskvaliteten til disse pasientene.

**Metode:** Verktøyet som ble validert var «the Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale» (BAASIS©), som er et selvrapporterende spørreskjema med 5 spørsmål. BAASIS©-skjemaet ble oversatt fra engelsk til norsk ved bruk av et profesjonelt oversettelsesfirma. Valideringsstudien var en åpen, randomisert, prospektiv studie, og bestod av to populasjoner. Gruppe A var nylig transplanterte pasienter som fortsatt ble fulgt opp ved OUS-Rikshospitalet. Disse ble randomisert inn i enten en adherencegruppe (besvarte BAASIS© hver 2.uke til ca. 3 måneder etter transplantasjon) eller en kontrollgruppe (besvarte BAASIS© ca. 2 måneder etter transplantasjon). Gruppe B var tidligere transplanterte pasienter som var inne på 1-årskontroll på OUS-Rikshospitalet. Alle deltakerne i de ulike gruppene svarte på BAASIS©, hvis mulig en nettversjon. Variasjon i konsentrasjonen av takrolimus ble registrert, behandlende lege/sykepleier rangerte pasientens adherence (3-gradig skala), og tablettellinger ble utført (gruppe A).

**Resultat:** Til nå er 115 av totalt 300 pasienter inkludert, 59 i gruppe A og 56 i gruppe B. Svarresponsen av BAASIS© var god (overall 86,9 %). Det var lett for pasientene å besvare, og ca ¾ klarte å svare på nettskjemaet. Det er hittil ikke vist noe samsvar mellom BAASIS© og andre målemetoder, men det er mye data som enda ikke er blitt innhentet. Foreløpige analyser indikerer at det er en større andel non-adherence med økende tid etter transplantasjonen. Det er ingen tegn til at kontrollgruppen har en dårligere adherence enn adherencegruppen tidlig etter transplantasjonen. Andelen klassifisert som non-adherent (NA) utfra BAASIS© alene var 26,2 %, hovedparten på grunn av tidsavvik i doseringstidspunktet (81,4 %), mens ikke tatt dose var grunnen til 11,6 % av NA-besvarelsene. Pasienter som

besvarte BAASIS© sekvensielt, hadde en økt sannsynlighet for å bli klassifisert som NA på grunn av et tidsavvik i doseringsinntaket i en av disse besvarelsene.

Konklusjon: Det er for tidlig å konkludere om BAASIS© er et brukbart verktøy for innsamlingen av adherencedata til NNR.

## Summary in English

**Aim:** Renal transplant patients are in need of lifelong immunosuppressant treatment. For optimal long-term outcomes adherence to the treatment is essential. The aim of this study was to validate the self-report questionnaire BAASIS© to estimate patients' adherence to immunosuppressive therapy after kidney transplantation. It was desirable to find a tool, or the best combination of tools, which easily, precisely and accurately measured adherence. The overall goal is that adherence data may be obtained into Norsk Nefrologiregister (NNR) and used to analyse the quality of the treatment for these patients.

**Methods:** The tool that was validated was «the Basel Assessment of Adherence to immunosuppressive Medication Scale» (BAASIS©), which is a self-explanatory questionnaire with 5 questions. BAASIS© was translated from English to Norwegian by a professional translation company. The validation study was open, randomized and prospective, and consisted of two populations. Group A was recently transplanted patients who still had their follow up at the hospital. These were randomized into either an adherence group (answered every second week until 3 months post transplant) or a control group (answered one time 2 months post transplant). Group B was previously transplanted patients who were at their 1-year follow up at the hospital. All the participants answered BAASIS©, if possible, an online version. The variation in tacrolimus concentrations was registered, the treating physician/nurse rated the patient adherence (3-point scale), and tablet counts were performed (group A).

**Results:** So far 115 of a total of 300 patients included, 59 in group A and 56 in group B. The overall response rate of BAASIS© was good (86,9 %). BAASIS© was easy for the patients to reply on and ¾ were able to answer the web form. So far it is not shown any correlation between BAASIS© and other adherence measuring methods, but a lot of data is not yet obtained. Tentative analysis indicates that non-adherence is more common at the 1-year follow up. There is no evidence that the control group has poorer adherence than the adherence group in the early post transplantation. BAASIS© classified 26,2 % of the patients as non-adherent (NA), the majority because the dosage had been taken  $\pm$  2 hours from prescribed time (81,4 %), and about 11,6 % for not taking the immunosuppressant. Patients who answered BAASIS© more frequently, had an increased likelihood of being classified as NA because of time deviation.

Conclusion: It is too early to conclude that BAASIS© should be included in the NNR to collect adherence data.



# Forord

Det har vært et svært lærerikt og spennende år. Tiden med masteroppgaven på Nyrefysiologisk laboratorium, OUS-Rikshospitalet, har vært veldig fin. Jeg vil gjerne få takke alle som har vært med og bidratt med masteroppgaven:

Professor dr. cand. scient Anders Åsberg, som har vært en utrolig god veileder, rask på tilbakemeldinger og alltid tilgjengelig for å svare på spørsmål. Samt en evig optimisme da tekniske oppstartsproblemer holdt på å ta motet mitt.

Resten av forskningsgruppa, som gjorde at studien var mulig, og for interessante oppstartdiskusjoner som formet hele studien. Koordinerende sykepleier, Kjersti Lønning, for all hjelp med utsendinger av skjemaer og oppsamling av data, og for et godt og smittende humør. Overlege, professor dr. med. Karsten Midtvedt, for god opplæring i sykehusets hverdag, slik at studielogistikken ble gjennomførbar.

Alle legene og sykepleierne på Nyremedisinsk Poliklinikk, for at dere ikke overså de oransje adherence-lappene. Uten deres hjelp, med videresending av pasienter, hadde ikke inkluderingen gått så knirkefritt.

Bioingeniørene, May Ellen Lauritsen og Kirsten Lund, og sykepleier, Sebastian Müller, som tok meg godt imot på laben, og for all hjelp med å holde igjen pasienter til inkludering, samt råd og veiledning om både stort og smått.

Alle pasientene som stilte opp og gjorde studien gjennomførbar.

Familien, for at dere alltid støtter opp og har tro på meg. Og spesielt pappa, for grammatiske diskusjoner og rettskrivning. Alexander, for at noen lange skrive dager fikk et lite lysglimt. Gode venner, og da spesielt «Farmasijentene mine», som har vært der gjennom hele studietiden. Det har vært godt å ha noen som går igjennom det samme, og som alltid vet hvordan man har det.

Oslo, mai 2015

Marte Theie Gustavsén



# Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon .....	2
1.1	Organtransplantasjon .....	2
1.1.1	Nyretransplantasjon.....	2
1.1.2	Avstøtningsreaksjon .....	5
1.2	Immunsuppressiv behandling .....	6
1.2.1	Kalsineurinhemmere .....	7
1.2.2	Kortikosteroider .....	9
1.2.3	Mykofenolat mofetil.....	9
1.2.4	mTOR-hemmere.....	10
1.3	Pasientopplæring .....	10
1.4	Adherence .....	11
1.4.1	Omfanget av non-adherence.....	12
1.4.2	Følger av non-adherence .....	13
1.4.3	Målemetoder.....	14
1.4.4	Hvordan forbedre adherence? .....	19
1.5	Hensikt.....	20
2	Metode og materiale.....	21
2.1	Studiedesign.....	21
2.1.1	Gruppe A .....	22
2.1.2	Gruppe B .....	23
2.1.3	Inklusjonskriterier .....	23
2.2	Studiegjennomføring .....	23
2.2.1	Oversettelse av BAASIS© .....	24
2.2.2	BAASIS©-nettversjon.....	25
2.3	Adherence-målemetoder.....	26
2.3.1	BAASIS©.....	26
2.3.2	Takrolimus-konsentrasjonsmålinger .....	26
2.3.3	Adherence-score fra helsepersonell .....	27
2.3.4	Tablettelling .....	27
2.3.5	Målemetoder som senere skal innhentes til hovedstudien .....	27
2.4	Statistiske metoder.....	28

2.4.1	Utvalgsstørrelse .....	28
2.4.2	Analyseplan .....	28
3	Resultater.....	29
3.1	Pasienter.....	29
3.2	BAASIS©-nettversjon og papirversjon .....	30
3.3	Besvarelse via vanlig post .....	30
3.4	BAASIS©-besvarelser.....	31
3.4.1	Visuell analog skala .....	34
3.5	Takrolimus-konsentrasjonsmålinger .....	35
3.6	Adherence-score fra helsepersonell.....	35
3.7	Tabletting .....	35
3.8	Korrelasjon mellom adherence-målemetodene .....	36
3.8.1	BAASIS© opp mot andre målemetoder.....	36
3.8.2	Standardavvik av takrolimus opp mot andre målemetoder.....	38
3.8.3	Adherence-score opp mot andre målemetoder.....	38
3.8.4	Tabletting opp mot andre målemetoder .....	38
3.8.5	Visuell analog skala som en ekstra målemetode? .....	39
4	Diskusjon.....	43
5	Konklusjon .....	51
	Litteraturliste .....	52
	Appendix A - BAASIS©-spørreskjema .....	57
	Appendix B – Samtykkeskjema .....	62

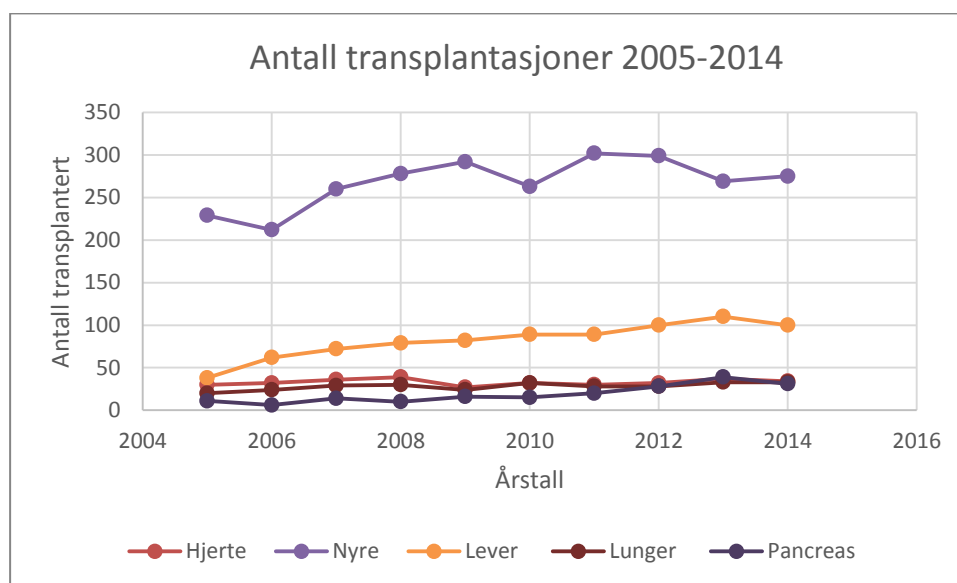
# Forkortelser

BAASIS	Basel Assesment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale
CL	Clearance
CNI	Kalsineurinhemmere
CsA	Cyclosporin A
EM	Elektronisk monitorering
HLA	Humane leukocyt-antigener
IL-2	Interleukin-2
ISB	Immunsuppressiv behandling
NA	Non-adherent
NFAT	Nuclear factor of activated T cells
NPV	Negativ prediktiv verdi
OralCL	Oral Clearance
OUS	Oslo Universitetssykehus
PPV	Positiv prediktiv verdi
REK	Regional Etisk Komite
SD	Standardavvik
SDOralCL	Standardavvik av oral clearance
TacSD	Standardavvik av takrolimus-konsentrasjonsmålinger
VAS	Visuell analog skala
WHO	Verdens helseorganisasjon

# 1 Introduksjon

## 1.1 Organtransplantasjon

I mange århundre har det å skulle erstatte sykt eller ødelagt vev hos mennesker bare vært en drøm (1). Men i Boston 1954 fant verdens første vellykkede organtransplantasjon sted. En nyre ble overført fra en identisk frisk tvilling til sin nyresyke tvillingbror. (2) I dag har organtransplantasjon kommet en lang vei. Etter å ha begynt med å transplantere nyrer, er det i dag vanlig å transplantere hjerte, lever, lunger, og pankreas. I 2014 ble det utført 34 hjertetransplantasjoner, 100 levertransplantasjoner, 33 lungetransplantasjoner, 31 pankreastransplantasjoner og 275 nyretransplantasjoner i Norge (3). Figur 1.1 viser antall transplantasjoner de siste 9 årene med tall hentet fra årsrapport for organdonasjon og transplantasjon 2014, for Oslo Universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet (3).



**Figur 1.1: Antall organtransplantasjoner fra 2005-2014.**

Alle landets organtransplantasjoner utføres på OUS-Rikshospitalet (4).

### 1.1.1 Nyretransplantasjon

Helt frem til 1960-tallet fantes det ingen livsforlengende behandling for nyresviktpasienter i Norge som trengte nyreerstattende behandling. Dialyse var kun egnet som korttidsbehandling, og det var ikke noen transplantasjonstilbud. (5) I 1963 startet

transplantasjonsvirksomheten i Norge, og fra 1983 har alle nyretransplantasjoner blitt utført på OUS-Rikshospitalet (5), som er blant verdenstoppen av nyretransplantasjonssentrene i verden (4).

Allerede etter 20-30-års alder vil nyrefunksjonen reduseres med ca. 1 % årlig. Dette er en normal aldringsprosess. Utover dette kan sviktende nyrefunksjon ofte ha flere elementer involvert, som iskemi, alvorlig lever-/gallesykdom, hemolyse eller rabdomyolyse, intoksikasjoner som skyldes legemidler og immunologiske systemsykdommer. (6) Kronisk nyresvikt utvikler seg som oftest gjennom mange år med en stadig forverret nyrefunksjon. Dette skyldes irreversibelt tap av nefroner og hyperfiltrasjon i gjenværende nefroner. Risikofaktorer for å utvikle nyresvikt er ikke-optimal behandlet hypertensjon, og dårlig regulert diabetes mellitus type -1 og -2. Ofte deles kronisk nyresvikt opp i diabetisk nyresykdom og ikke-diabetisk nyresykdom. I USA utgjør omtrent 50 % av tilfellene diabetisk nyresykdom, mens andelen i Norge er lavere. (6) Flertallet i Norge har diabetes type II, og en mindre andel diabetes type I eller diabetes i tillegg til annen primær nyresykdom (7). Hovedårsaken til kronisk nyresvikt i Norge er vaskulære og hypertensive skader. Figur 1.2 viser de vanligste årsakene til kronisk nyresvikt, med tall hentet fra Norsk Nefrologiregister, årsrapport 2013 (7).



**Figur 1.2: Årsaker til kronisk nyresvikt.** Under betegnelsen «Andre» faller de ukjente/udefinerte årsakene, men også de mindre vanlige som immunologiske, myelomatose, amyloidose og nyretumor.

Kronisk nyresvikt kan deles inn i ulike stadier ut i fra hvor utbredt svikten er. Denne inndelingen består av fem stadier, som er basert på beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) per  $1,73\text{m}^2$  kroppsoverflate (8), sett i tabell 1.1.

**Tabell 1.1: Inndeling av kronisk nyresvikt.**

Stadium	Glomerulær (ml/min/ $1,73\text{m}^2$ )	filtrasjonshastighet
<b>1 Nyreskade</b>	>90 + skade	
<b>2 Lett redusert nyrefunksjon</b>	60-90 + skade	
<b>3 Moderat nedsatt nyrefunksjon</b>	30-60 ± skade	
<b>4 Alvorlig nedsatt nyrefunksjon</b>	15-30 ± skade	
<b>5 Terminal nyresvikt</b>	<15 ± skade	

Ved en kronisk nyresvikt trenger pasienten nyreerstattende behandling. Alternativene blir da enten dialyse eller transplantasjon. I 2013 var det totalt 512 personer som måtte starte nyreerstattende behandling. Av disse var 2/3 menn og 1/3 kvinner. Gjennomsnittsalderen var 63,3 år. Det var 305 (60 %) som i starten ble vurdert som egnet til transplantasjon av sykehuset, mens 207 (40 %) ble akseptert for livslang dialyse. Det ble gjennomført 264 nyretransplantasjoner på OUS-Rikshospitalet i 2013. (7) Det gjøres alltid en totalvurdering av resipienten før en eventuell transplantasjon. Absolutte kontraindikasjoner for en nyretransplantasjon er aktiv malign sykdom, kronisk sykdom med forventet levetid under 1 år, ukontrollert psykiatrisk sykdom og pågående stoffmisbruk. Det finnes i tillegg flere andre mulige kontraindikasjoner, som demens, manglende adherence, BMI over  $30\text{ kg/m}^2$ , aktiv infeksjon med flere. Om noen av disse er tilfelle, vurderes det om en nyretransplantasjon er et godt alternativ, eller om pasienten er bedre egnet for dialysebehandling. Høy alder er i seg selv ikke en kontraindikasjon. (9) Det kliniske utfallet hos eldre er vist å være tilnærmet som hos yngre, og nytten av livskvalitet kan være like stor. (10)

Generelt sett er nyretransplantasjon det beste behandlingstilbudet. En nyretransplantasjon vil gi bedre livskvalitet, som oftest flere leveår, og er samfunnsøkonomisk den beste løsningen



sammenlignet med dialyse. Det tilstrebes i dag å transplantere nyre fra levende donor, blant annet på grunn av mangel på donororgan, men også fordi dette har bedre langtidsutsikter med en mindre komplikasjonsrisiko. I 2013 kom 26 % fra levende donor. Blant disse var det 36 % som ikke hadde en biologisk relasjon til resipienten, og dette var som oftest ektefeller. (7) Det finnes ingen nedre eller øvre aldersgrense for å bli akseptert som nyredonor. Undersøkelse av medisinske forhold, som hypertoni, diabetes, alder, diurese, kreatinin- og urinstoffverdier, GFR, samt resultat av kjemisk og mikroskopisk urin-analyse, vil avgjøre om nyren er akseptert til donasjon. Det er ønskelig å ha alderskompatibilitet mellom resipient og donor, og det prøves å unngå en aldersdifferanse som er større enn 20 år. Vekt/størrelsestilpasning blir også vurdert. (9) En nyretransplantasjon tar tilnærmet 4 timer. Den nye nyren blir operert inn på høyre eller venstre side i bekkenhulen. De fleste beholder sine egne nyrer, men ved gjentatte komplikasjoner kan det være at de må fjernes. (11) Etter nyretransplantasjonen blir pasientene liggende på transplantasjonskirurgisk sengepost i 7 til 10 dager. Deretter går de til kontroll ved medisinsk poliklinikk i 8 til 10 uker. Alle nyretransplanterte pasienter får livslang oppfølging hos nefrolog på sitt lokalsykehus.

### **1.1.2 Avstøtningsreaksjon**

Transplantasjon utført mellom genetisk identiske individer, som den første vellykkede organtransplantasjonen i 1954 utført mellom to tvillinger, kalles syngèn transplantasjon. En transplantasjon utført mellom genetisk ulike individer kalles allogen transplantasjon. (12) Den genetiske forskjellen mellom en resipient og donor kan føre til en immunrespons mot det transplanterte organet. Blodtype er noe som varierer mellom personer, og det er viktig å kartlegge om det foreligger en såkalt ABO-forlikelighet. Om en resipient med blodtype O får et organ fra en donor med blodtype A, så vil anti-A antistoff i resipientens sirkulasjon kunne bindes til blodårene i det transplanterte organet. Dette ville ført til en hyperakutt avstøtningsreaksjon, som kan slå til allerede før pasienten har forlatt operasjonsstuen. (1) For å unngå dette, så blir resipient og donor testet for ABO-blodtype antigener. Ved nyredonasjon fra avdød donor kreves det at blodtypen til resipient og donor matcher, og det er ønskelig for nyredonasjon med levende donor. (9) Det finnes også andre antigenforskjeller, såkalte vevskompatible molekyler, hvor det skilles mellom HLA klasse I og HLA klasse II antigener (1). Eksisterende antistoff mot HLA klasse I kan også forårsake en hyperakutt avstøtning. Det blir normalt ikke tatt hensyn til forlikelighet mellom HLA, men det må utføres en crossmatch-

test på B- og T-celler for å se etter tilstedeværelsen av antistoff. Denne testen blir utført i serum til den fremtidige resipienten og må være negativ. (9).

Til tross for HLA-uforlikeligheter så blir transplantasjonen ofte gjennomført. Dette fører med seg en risiko på et senere tidspunkt. Utfallet kan bli en aktiv T-celle respons som fører til produksjon av effektor celler som kan angripe det transplanterte organet og ødelegge det. Dette kalles for en akutt avstøtningsreaksjon. I forhold til hyperakutt avstøtning tar en akutt avstøtning flere dager, og en intervensjon kan forhindre den påbegynnende avstøtningen. (1) For å forhindre dette, får alle transplanterte pasienter immunsuppressiv behandling allerede før operasjonen. Pasientene blir monitorert for tidlige tegn på en akutt avstøtningsreaksjon. Ved tegn på dette vil pasienten få et tillegg av immunsuppressiv behandling (ISB). (9)

I tillegg til hyperakutt og akutt avstøtningsreaksjon kan det transplanterte organet bli avstøtt av en tredje mekanisme, kalt kronisk avstøtningsreaksjon. En kronisk avstøtning kan oppstå måneder og år etter selve transplantasjonen. Dette skyldes en reaksjon i sirkulasjonen til graftet som fører til en fortykning og innsnevring av blodårene. Blodtilførselen blir dermed ikke tilstrekkelig, og dette fører til iskemi og tap av organfunksjon. En slik kronisk avstøtning skyldes over halvparten av alle avstøtningsreaksjoner som skjer innen 10 år etter transplantasjonen. (1)

## 1.2 Immunsuppressiv behandling

Ved transplantasjon fra homozygot tvilling behøves ingen immunsuppresjon. Alle andre trenger livslang ISB for å unngå at kroppens eget immunforsvar avstøter den nye nyren. Normalt får pasienten en kombinasjon av ulike typer immunsuppressive legemidler. På OUS-Rikshospitalet er standard protokoll at alle får induksjonsbehandling med et interleukin-2-reseptor-antistoff, Simulect®, preoperativt dag 0, samt dag 4 etter transplantasjonen. De fleste nyretransplanterte får i dag vedlikeholdsbehandling med takrolimus, med mindre de tidligere har brukt ciclosporin, for da fortsetter pasienten ofte med det. Mykofenolat og prednisolon blir som regel dosert etter faste doseregimer. I tidlig postoperativ fase monitoreres likevel mykofenolat én gang per uke. For takrolimus derimot, som har et smalt terapeutisk vindu, er det viktig med en jevnlig terapeutisk monitorering. Det er viktig å kontrollere at takrolimuskonsentrasjonen er i det terapeutiske området. Dette for å unngå en avstøtningsreaksjon ved en for lav konsentrasjon, samt bivirkningsproblematikk, som

nefrotoksisitet, nevrotoksisiter og opportunistiske infeksjoner og kreft, ved en for høy konsentrasjon. Tidlig i posttransplantasjonsfasen blir det tatt fullblodskonsentrasjoner av takrolimus opp til fire ganger per uke. (9) Når tiden går etter transplantasjonen, blir frekvensen på monitoreringen redusert, og etter 3 måneder måles konsentrasjonen omtrent en gang i måneden, frem til ca. hver 3.måned etter 6 måneder.

ISB er i dag kommet en lang vei, noe som fører til at graftoverlevelsen på de fleste nyretransplantasjonssentrene er over 90 %, og akutte rejeksjonsepisoder 1 år etter transplantasjonen er som oftest under 10 % (13).

### **1.2.1 Kalsineurinhemmere**

På starten av 1980-tallet ble en ny type legemiddel introdusert, de selektive T-celle aktivering inhibitorene. Dette førte til en økning i organoverlevelse, og det ble mer vanlig med organtransplantasjon for flere sykdomstilstander enn tidligere. Cyclosporin A (CsA) var det første legemidlet av denne typen som ble kjent. (1) I 1994 ble takrolimus godkjent av helsemyndighetene i USA og Europa (14). CsA hadde da alt vært på markedet i flere år og vist en kraftig forbedring med færre tilfeller av akutte rejeksjoner og økt graftoverlevelse (15). Virkningen er relativt selektiv og går ut på at de hemmer proliferasjonsfasen til T-cellene (16). De har også en liten hemmende effekt på aktiveringen av B-celler og granulocytter (1). Normalt vil T-celle reseptor ligering og ko-stimulering føre til aktivering av intracytoplasmiske signaleringsveier som inkluderer mobilisering av molekylet kalsineurin. Kalsineurin fører til aktivering av molekylet NFAT, som migrerer inn i kjernen og initierer transkripsjon av IL-2 og andre pro-inflammatoriske cytokiner. Dette er med på å drive og aktivere T-cellene i proliferasjonsfasen, slik at flere kopier dannes. Kalsineurinhemmere (CNI) virker på kalsineurin gjennom blokkering av bindingsproteinet som er viktig for aktiviteten til kalsineurin. (16) Takrolimus er det foretrukne CNI, da det har vist seg å redusere antall akutte rejeksjoner det første året etter transplantasjonen sammenlignet med CsA (17). Det siste tiåret har bruken av takrolimus økt fra 13 % til 79 %, mens bruken av CsA har sunket fra 76 % til 15 % (18).

Da det terapeutiske vinduet er smalt, er overgangen mellom underdosering og toksisitet liten. Dette fører til at monitorering av serumkonsentrasjoner er viktig. Vanlig startdose av takrolimus avhenger av CYP3A5-genotype og om resipienten er en høyrisikopasient, men normalt er doseringen 0,04 mg/kg x 2. C0-konsentrasjonen skal da ligge mellom 3-7µg/l fra

dag 0 til og med 3 måneder etter transplantasjonen. Deretter prøves det å holde C0-konsentrasjonen mellom 3-5µg/l. På en intermediær/høyrisiko pasient er det ønskelig med en C0-konsentrasjon på 8-12 µg/l dag 0-30 og 6-10 µg/l dag 31-60. (9)

Takrolimus absorberes gjennom hele mage-tarm kanalen, og normalt er biotilgjengeligheten etter en peroral dose mellom 15-20 %. Maks plasmakonsentrasjon nås vanligvis etter 1 til 3 timer. Halveringstiden til takrolimus er varierende, men blant voksne nyretransplanterte er gjennomsnittlig halveringstid sett å være 15,6 timer. Metabolismen foregår i hovedsak av cytokrom-P-450(CYP)-enzymene i lever, men det foregår også en betydelig metabolisme i tarmveggen. (19) En rekke faktorer kan føre til høye intraindividuelle variasjoner i farmakokinetikken til takrolimus. For å bestemme legemiddeleksponeringen, er det en rekke komplekse faktorer som kan spille inn. Blant disse er resipientens alder, rase, kroppssammensetning, organfunksjon og matinntak, samt graftets størrelse, alder, og tid etter transplantasjon. Enzymkapasitet og transportører involvert i takrolimus-metabolismen, i hovedsak tarm, lever og nyrer, kan også påvirke. Det finnes i tillegg en rekke faktorer som kan virke inn på disse transportørene og enzymkapasiteten involvert i metabolismen. Dette kan være typen genvariant, matinntak, tarm motilitet, inflammasjon, graft-funksjon og co-medisiner. «Therapeutic drug monitoring» (TDM) av CNI er dermed svært komplekst og utfordrende. (20)

Bivirkningene for takrolimus og CsA er relativt like, de omhandler nefrotoksisitet, hypertensjon, tremor, gingival hyperplasi, kvalme, hirutisme, hyperkalemi, hyperuremi, hypomagnesemi og hyperkolesterolemi. Hirutisme er mest uttalt for CsA. For takrolimus er forstyrret glukosemetabolisme en dobbelt så vanlig bivirkning sammenlignet med CsA. Dette fører til svekket glukosetoleranse, og 10-15 % får post-transplantasjons-diabetes mellitus ved bruk av takrolimus. (16)

Det finnes to typer interaksjoner: de som påvirker farmakokinetikken, og de som påvirker farmakodynamikken. Farmakokinetiske interaksjoner med takrolimus oppstår som regel som følge av legemidler eller andre substanser som induserer eller hemmer CYP3A-isoenzymer i tarmepitel eller lever. Indusere fører til nedsatt oral biotilgjengelighet og/eller økt hepatisk clearance (CL) av takrolimus. Eksempel på slike induktorer er rifampicin, fenytoin og prikkperikum (*Hypericum perforatum*). Substanser, som hemmer CYP3A-enzymene, vil øke oral biotilgjengelighet og/eller hepatisk CL. Eksempel på hemmere er antimykotiske midler, erytromycin, HIV-proteasehemmere og grapefrukt. I tillegg vil p-gp-hemmere kunne føre til

en økt konsentrasjon av takrolimus, da en mindre andel av legemidlet vil pumpes ut fra tarmepitelet. Farmakodynamiske interaksjoner med takrolimus er substanser som gjennom additive eller synergistiske effekter påvirker toksisitet og effektivitet. (19)

Dosen av takrolimus må tas riktig for maksimal nytte og effekt. Under dette faller også viktigheten om et bestemt tidsinntak, slik at dosen tas til samme tid hver dag (21, 22) for å unngå store variasjoner i serumkonsentrasjoner (23). Flere pasienter har vist å ta legemidlet som forskrevet og til riktig tid ved kun en dosering daglig, i stedet for dosering både morgen og kveld (24-26). Takrolimusformuleringen i Advagraf® tas en gang daglig i motsetning til Prograf®, som må tas morgen og kveld (27). På Rikshospitalet bruker de feste Prograf® frem til postoperasjonsuke 8. Da byttes det ofte over til Advagraf®.

### **1.2.2 Kortikosteroider**

Prednisolon er det mest brukte steroidet etter en nyretransplantasjon. Unntaket er at det på transplantasjonsdagen gis metylprednisolon, men utover dette brukes det lite, med mindre det senere kommer en akutt reaksjonsepisode. Bruk av høye doser steroider over lang tid kan føre med seg flere utfordringer. Ofte kan pasientene få en cushing lignende tilstand, samt hypertensjon, gastrointestinal blødning, dyslipidemi, diabetes, osteoporose og mentale forstyrrelser. (16) Dosen prednisolon er høyest de første månedene etter transplantasjonen og gis i hele forløpet normalt som en singeldose morgen. Et vanlig doseforløp etter transplantasjonen er: dag 1-14: 20 mg x 1 → dag 15-28: 15 mg x 1 → dag 29-60: 10 mg x 1 → dag 61-180: 7,5 mg x 1 → dag 180 (6 mnd.): 5 mg x 1. Hos visse utvalgte pasienter kan seponering etter 1 år være aktuelt. (9)

### **1.2.3 Mykofenolat mofetil**

Mykofenolat mofetil metaboliseres i leveren til mykofenolsyre som hemmer celledeling (1). Dette fører til en nedsatt proliferasjon av T- og B-celler. Effekten er selektiv og reduserer risiko for akutte reaksjonsepisoder. Mykofenolat har tatt over for azathioprine, som tidligere ble brukt. Mykofenolat er et potent immunsuppressiva og kan dermed føre til opportunistiske infeksjoner. (16) Gastrointestinale bivirkninger er likevel den mest uttalte og innebærer oppkast, diaré, kvalme og abdominal smerte (27).

Mykofenolat kan brukes i kombinasjon med både takrolimus og CsA (16). I kombinasjon med takrolimus er normal dosering 0,75g x 2, mens i kombinasjon med CsA er doseringen 1g x 2. Antallet leukocytter monitoreres, og ved et lavt antall må mykofenolatdosen reduseres eller seponeres. (9)

### 1.2.4 mTOR-hemmere

Sirolimus og everolimus fører til en modulering av regulatoriske kinaser, og som interfererer med den prolifererende effekten av IL-2 på lymfocytter. T-cellenes cellyklusprogresjon hemmes. (6) Typiske bivirkninger er hyperkalemi, hypomagnesemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, leukopeni, anemi, sakte sårheling og leddsmerter. I kombinasjon med CNI øker risikoen for nefrotoksisitet, mens den i kombinasjon med mykofenolat øker risikoen for benmargssuppresjon og gastrointestinale bivirkninger. (16) mTOR-hemmere har derfor ikke en stor plass i ISB av nyretransplanterte. De fleste eksperter begrenser bruken til pasienter som har en nedadgående nyrefunksjon som følge av CNI. (9, 16)

## 1.3 Pasientopplæring

De første 7-10 dagene etter en nyretransplantasjon er pasientopplæring i fokus. Dette utføres i hovedsak av sykepleierne på sengeposten, men det kan i visse tilfeller overføres til sykepleierne på poliklinikken ved behov for forlengelse. Denne opplæringen består av tre verktøy:

1. «Veien videre» (11): en flersidig perm med informasjon om alt fra ISB, tegn på avstøtning, hygiene med tanke på infeksjonsfare, soling, medisiner på reise, seksualitet og samliv, røyking, alkohol, kosthold med mer. Denne permen får pasienten en av de første dagene på sengeposten.
2. Transplantasjonsdagbok: en liten notisbok der pasienten selv skriver avstøtningstegn, som vekt, temperatur, antall ml som drikkes og døgnuri. Denne «dagboken» benyttes i tillegg av legene til å skrive inn doseringene av immunsuppressive legemidler. Pasientene må benytte seg av denne og notere opp de ulike verdiene så lenge de er på Rikshospitalet.

3. Utreise-skjema: et skjema som brukes av sykepleierne for å systematisere hva som er gitt av informasjon og opplæring til pasienten. Det avkrysses og signeres av sykepleieren hver gang noe er gjennomgått. Dette kan for eksempel være at det er blitt gjort en gjennomgang av dosettlegging, eller at informasjonsmaterialet i «Veien videre» er blitt diskutert. Sykepleieren krysser dette av på skjemaet og legger med en kommentar om dette var klart for pasienten, eller om det bør øves på/snakkes om mer også neste gang. Pasienten skal signere for at det som er gjennomgått er forstått. Andre problemstillinger/tilrettelegginger som pasienten måtte ha, blir også tatt opp, diskutert og forklart i løpet av pasientopplæringsprogrammet.

Pasientene får i tillegg tilbud om å delta på kurs av Lærings- og Mestringssenteret (LMS), som består av 4-5 kurs på 2 timer, hvor ulike aktuelle temaer tas opp (11).

## 1.4 Adherence

Adherence er ifølge Verdens helseorganisasjon (WHO) definert som «i hvilken grad en persons oppførsel – å ta medisiner, følge diett, og/eller gjennomføre endringer i livsstil, samsvarer med avtalte anbefalinger fra helsepersonell» (28). Non-adherence beskrives som avvik fra det som er forskrevet slik at hensikten med behandlingsregimet ikke oppnås (29). Adherence til et behandlingsregime trenger dermed ikke bare å gjelde selve legemiddelbehandlingen. En pasient kan også være non-adherent (NA) til andre deler av behandlingsopplegget, som at avvik fra visse substanser, som alkohol og tobakk, ikke overholdes, eller at anbefaling om trening daglig ikke følges. Også det å møte opp til avtalte tider på sykehuset er en del av det å være en adherent pasient. (30) I denne studien er fokuset på adherence til ISB. I litteraturen brukes ofte ordet compliance og adherence om hverandre. Forskjellen mellom de to uttrykkene kan forklares ved at når det gjelder adherence, er pasienten klar over behandlingen som kreves og har på en måte samtykket til å følge dette, mens ved compliance har pasienten en mer passiv forståelse (31). Uttrykket adherence er dermed mest korrekt å bruke når det er snakk om nyretransplanterte pasienter. De har fått en klar innføring både før selve transplantasjonen, samt en god innføring i ISB i tiden som følger i posttransplantasjonsfasen, som sett i avsnitt 1.3 over.

### 1.4.1 Omfanget av non-adherence

For at en pasient skal kategoriseres som NA til sin ISB, må en viss prosentandel av dosen og/eller et avvik i tidsinntaket være tilstede. Hvilken prosentandel som brukes varierer. (32, 33) Hos pasienter med alvorlig sykdom, som er helt avhengige av legemidler, vil kun små avvik fra doseregimet kunne virke inn på det kliniske utfallet (34). Det mangler en uniform standard om hvordan non-adherence skal defineres. Andelen av nyretransplanterte som er NA til sin ISB varierer derfor fra studie til studie. Flere studier har vist at andelen ligger på rundt 22 % (34). Hvilket organ som er transplantert har vist seg å være av betydning for adherence. I litteraturen er det ingen felles konklusjon på hvilken transplantert pasientgruppe som har dårligst adherence (35-39). Men Dew MA *et.al.* (30) viste i en metaanalyse at gjennomsnittet blant transplanterte pasienter var at 22,6 av 100 personer per år var NA til sin ISB. Nyretransplanterte hadde den høyeste raten med 35,6 av 100 pasienter per år. Deretter kom hjertetransplanterte med 14,5 av 100 pasienter per år, og til slutt levertransplanterte med 6,5 per 100 pasienter per år. Sammenhengen, med at en større andel nyretransplanterte er NA, kan være fordi disse pasientene har en mulighet for å gå tilbake i dialyse om nyren svikter igjen. For hjerte- og levertransplanterte er ikke dette mulig, og utfallet vil trolig bli mer fatalt. (30) En sammenligning av studier gjort i Nord-Amerika satt opp mot studier gjort i Europa, viste statistisk forskjellig NA-rate (30). På grunn av dette spriket i litteraturen, er det dermed avgjørende å validere adherence-verktøyet i det landet det skal brukes. Og det er et stort behov for en slik valideringsstudie i Norge, da det tidligere ikke er blitt gjort lignende.

Andelen nyretransplanterte pasienter med dårlig adherence har vist seg å kunne stige med tiden som går etter transplantasjonen (38). Adherence er dermed en tidsavhengig variabel (40). En studie viste at 17 %, 24 %, 31 % og 35 % av de nyretransplanterte pasientene var NA til sin ISB i posttransplantasjonsmåned 3, 6, 12 og 24 (41). Årsaker til hvorfor pasientene er NA er mye omdiskutert. Risikofaktorer er tidligere vist å være ikke-kauasiere (42-44), ung alder (41-45), singel sivilstatus (41), tretthet på dagtid (46), psykiatiske problemer (13), et høyt stressnivå (45), bekymringer knyttet til transplantatet og sin ISB (47), og dårlig sosial støtte fra familie og venner (39). Hvilket kjønn kan spille en rolle, men her er det ikke enighet i litteraturen (45, 48, 49). Helseutgifter er en faktor som naturligvis kan påvirke pasientens adherence (43). I Norge er dette sannsynligvis et lite aktuelt dilemma, da alt av helseutgifter dekkes bortsett fra en mindre egenandel.



Det er tidligere beskrevet at det er mulig å forutse om en pasient vil bli NA til sin ISB, ved å se på om han/hun har vært adherent til annen kronisk behandling før transplantasjon (38). På den måten kan pasienter som er NA fanges opp, og tidlige intervensjoner for å bedre adherence kan gjennomføres (21). Likevel vil risikofaktorene kunne variere over tid, og det er lite sannsynlig at de er konstante. For eksempel tolereres bivirkninger av immunsuppressive legemidler i større grad i tidlig posttransplantasjonsfase mer enn langt ut i forløpet (41). Det kan derfor være viktig å kartlegge pasientens personlige innstilling og motivasjon til å være adherent (50). Det er beskrevet at det finnes 3 typer av NA (51). En tilfeldig variant, der pasienten rett og slett er uorganisert og glemmer å ta legemidlene, til tross for at de er klar over viktigheten av ISB. I denne gruppen er det vist å være flere eldre pasienter. Den andre er en mer usårbar variant, der pasienten ikke helt forstår nytten av ISB. Her er det vist å være en større andel yngre, ikke-utdannede pasienter. Den siste er en avgjørende variant, der pasienten på en aktiv og bestemt måte har gått inn for ikke å være adherent. Pasientene som faller innunder her har ofte sterke meninger og kan argumentere sine synspunkter.

### 1.4.2 Følger av non-adherence

Nyretransplanterte pasienter, som er NA til sin ISB, vil kunne få trigget akutte avstøtningsreaksjoner som kan gi nedsatt nyrefunksjon og i sin ytterste konsekvens tap av graft. Det kan utvikles donorspesifikke antistoff som på lang sikt vil kunne føre til tapt graft og til vanskeliggjøring av en re-transplantasjon (9). Dette vil gi økte helseøkonomiske kostnader (44, 52). Subklinisk NA og nedsatt graftfunksjon er tidligere blitt dokumentert til å ha en sammenheng (53). Andelen av tapt graft, som har vist seg å være assosiert med NA, er 36 %, og pasienter som er NA, har en syv ganger økt risiko for at graftet svikter i forhold til pasienter som er adherent (34). Selv om disse tallene varierer, viser samtlige studier alarmerende utfall knyttet opp mot NA. Vlamnick *et. al* (53) viste i en prospektiv studie over 5 år at andelen NA til ISB lå på 22,6 %, og blant disse var det 21,2 % som opplevde reaksjon, mot kun 8 % blant pasientene som var adherent til ISB. Enda høyere tall er funnet av Gaynor *et. al.s* (42), der 80 % av de pasientene som hadde vært vedvarende NA, eller brått blitt NA, fikk graftkomplikasjoner i løpet av studieperioden. Hvilken cut-off som brukes, for om pasienten kategoriseres som NA, varierer. Men kun små avvik fra den forskrevne ISB kan få alvorlige følger (22). Spivey *et al.* (48) viste at om < 80 % av ISB ble tatt som forskrevet, ble risikoen for at graftet sviktet økt. Takemoto *et al.* (54) og Pinsky *et al.* (44) mente at et enda

mindre avvik fra den forskrevne ISB,  $< 98 \%$  og  $< 95 \%$ , kunne føre til en økt risiko for at graftet sviktet.

Forekomsten av akutt reaksjonsepisoder er størst de første 6 månedene. Likevel forekommer det i en vesentlig grad også lengre ut i transplantasjonsforløpet. (43, 55) Sene-akutte reaksjonsepisoder kan trolig i større grad knyttes opp mot NA (43).

### 1.4.3 Målemetoder

Adherence kan måles på flere måter. Det finnes sterke og svake sider med de fleste metodene, og dermed er det ingen anbefalt «gullstandard» i dag. Dette fører med seg store sprik i adherence-data ut i fra hvilken metode som er brukt. Ingen av metodene viser høy sensitivitet og spesifisitet. Det å kombinere ulike målemetoder er derfor anbefalt for kliniske og undersøkende formål (56). Det kan skilles mellom:

#### 1) Direkte mål

Som inkluderer observasjoner av selve legemiddelinntaket og biologiske konsentrasjonsprøver av legemiddelnivå eller legemiddelmetabolitt i blod eller urin (31). Legemiddelmonitorering vil beskrive pasientens grad av immunsuppresjon. Standardavvik av takrolimus-konsentrasjonsmålinger (TacSD) kan være en god pekepinn, og et godt monitoreringsverktøy for å fange opp pasienter i høyrisikozonen for en graftavstøtning (23). Likevel vil resultatet påvirkes av legemidlets halveringstid, metabolismegrad, legemiddelinteraksjoner, og «white coat» adherence, der pasientene blir mer adherent rett før en legekonsultasjon, da de vet de vil bli kontrollert med blodprøver. (31)

#### 2) Indirekte mål

Som inkluderer selvrapportering fra pasienten, kollaterale rapporter fra familiemedlemmer eller helsepersonell, informasjon om uttak fra reseptregisteret, tablettelling og elektronisk monitorering (31). Selv- og kollateral rapportering er ukompliserte, kostnadseffektive, og gjennomførbare i de aller fleste kliniske situasjoner. Likevel vil en slik målemetode kunne føre til en sosial forventningsskjevhet, ved at deltakerne vet hva som forventes av svar, og at de da ikke tørr å være helt ærlige. (56) Ved en tablettelling kan også pasienten hamstre eller forkaste tabletter, slik at det blir riktig ved selve tellingen. Ingen av metodene er dermed gode

nok alene. (31) Elektronisk monitorering er blitt brukt som en referansestandard for å sammenligne andre adherence målemetoder (56, 57).

### **Selvrapporteringsverktøy**

For å kunne fange opp adherence i klinisk praksis, er selvrapporteringsverktøy blitt foreslått som egnet i kombinasjon med andre målemetoder som blant annet konsentrasjonsmålinger (56). Selvrapportering i intervjuform har tidligere vist å være den målemetoden med best korrelasjon med elektronisk monitorering, til tross for en ikke helt optimal sensitivitet (57). I en review artikkel ble flere selvrapporteringsverktøy som var beskrevet i litteraturen, samt de som er brukt på ulike transplantasjonssentre, vurdert opp mot hverandre (21). De ble da vurdert ut ifra om de var: i) korte og enkle å score ii) fanget opp legemiddelinntaket, samt tidsinntaket iii) hadde etablert pålitelighet og validitet. I litteraturen er blant annet «the Brief Antiretroviral Adherence Index» (AACTG) og «the Medication Adherence Self-Report Inventory» (MASRI) beskrevet. Svakheterne er at gjennomføringen er utfordrende eller at scoring-systemet er tungvint. «The immunosuppressant therapy adherence scale» (ITAS) ble også vurdert. (21) ITAS er et av det første publiserte og validerte verktøyet for å måle pasienters adherence til ISB. Det består av en fem-gradig skala hvor pasienten skal markere av hvor ofte de var NA til sin ISB gitt ulike omstendigheter. (58) Det negative med ITAS er at besvarelsene vurderes med en bred scoring, noe som gjør det vanskelig å fange opp små avvik fra den forskrevne ISB (21), og det skiller heller ikke på ubevisst og bevisst NA (47). Blant verktøyene brukt på transplantasjonssentrene er det kun to som er sagt å måle legemiddeladherence spesifikt. Ett av dem er «The Transplant Audit for Transplantation Management», som har vært brukt i Birmingham, UK, som et screeningsverktøy for å måle adherence. Svakheten med dette verktøyet er imidlertid at fokuset er på om legemidlene ble tatt, men ikke på selve tidsinntaket, samt at det er relativt komplisert å score. Det andre verktøyet var ”The Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale” (BAASIS©). BAASIS© oppfylte alle kriteriene i)-iii) beskrevet over. (21) Verktøyet ble først utarbeidet som et intervju (59, 60), som er blitt brukt i flere studier (40, 50), men det er også tilgjengelig som et selvrapporterende spørreskjema (21, 60). BAASIS© fanger opp om legemidlene ble tatt, og om det er avvik i tiden disse ble inntatt (21). Det er enkelt å score, og validiteten har blitt testet ut på bruk blant HIV-pasienter (21, 61).

BAASIS© spørreskjema (se Appendix A) har blitt validert og oversatt til flere språk (39, 62). Det er tidligere blitt benyttet for å innhente adherencedata, også blant nyretransplanterte (38, 46, 63). Den nyeste forklaringen av legemiddeladherence følges (64). Der blir adherence definert som «en prosess hvor pasienten tar medisineren som forskrevet». Denne forklaringen deler også adherence inn i tre faser: initiering, implementering og seponering. En pasient, som er NA, vil ha problemer med minst en av disse fasene. NA, som følge av initieringsfasen, vil pasienten kanskje ikke ha startet å ta legemidlet som avtalt. I implementeringsfasen kan pasienten ha unngått å ta en dose av legemidlet, tatt legemidlet til feil tid, glemt flere påfølgende doser eller redusert dosen. Og i seponeringsfasen kan pasienten ha sluttet helt å ta legemidlet. BAASIS© måler derfor flere sider ved riktig bruk av immunsuppresiva: «taking», «skipping», «timing» ( $\pm 2$  timers avvik fra fast tid), dosereduksjon og seponering som foregår uten samarbeid med lege eller transplantasjonsteam. Det blir spurt om de siste 4 ukene. På den måten kan selv små avvik fra forskreven ISB fanges opp. BAASIS© inneholder totalt 5 spørsmål, sett i tabell 1.2.

**Tabell 1.2: Spørsmål i BAASIS©.** Svaralternativer fremkommer ikke ut ifra tabellen.

1a)
Kan du huske å ikke ha tatt en dose av noen av dine immundepende medisiner de siste fire ukene? → Hvis ja, husker du hvor ofte det skjedde?
1b) (Fylles bare ut hvis «ja» på spørsmål 1a)
Kan du huske å ha hoppet over to eller flere doser på rad av dine immundepende medisiner de siste fire ukene? → Hvis ja, husker du hvor ofte det skjedde?
2)
Kan du huske å ha tatt dine immundepende medisiner mer enn to timer før eller etter anbefalt tidspunkt de siste fire ukene? → Hvis ja, husker du hvor ofte det skjedde?
3)
Har du endret den forskrevne dosen (for eksempel tatt flere eller færre tabletter) av dine immundepende medisiner de siste fire ukene, uten at legen har bedt deg om det?
4)
Har du sluttet helt å ta dine immundepende medisiner i løpet av det siste året, uten at legen har bedt deg om det?
5)
Ta utgangspunkt i skalaen (VAS) og angi hvor stor del av tiden du mener at du tok dine immundepende medisiner korrekt (ta hensyn til både om og når) de siste fire ukene?

Et ja på spørsmålene 1-4 klassifiserer pasienten som NA. Spørsmål 5 består av at pasientene i prosent skal indikere på en 10 cm Visuell Analog Skala (VAS) hvor godt de mener de var på å ta sin ISB de siste 4 ukene. En høy score representerer en bedre adherence. Her finnes det ingen spesifikk cut-off som er brukt for å skille en adherent og en NA pasient. I spørsmål 2 blir det fanget opp om pasienten har tatt en dose ISB mer enn 2 timer før eller etter det faste doseringstidspunktet. Om dette så kun har skjedd en gang de siste fire ukene, blir pasienten klassifisert som NA. (60) En nevneverdig svakhet er at heller ikke BAASIS© i stor grad skiller mellom bevisst og ubevisst NA. Likevel vil ytterpunktene kunne fanges opp i spørsmål 3 og 4, der det er snakk om en mer bevisst handling pasienten har gått inn for.

### Takrolimus-konsentrasjonsmålinger

Variasjon i takrolimus-konsentrasjonsmålinger har vist seg å være en risiko for dårlige langtidsresultater etter organtransplantasjon (23, 65). Slike variasjoner kan skyldes NA til ISB, men også en rekke andre faktorer (20), som nevnt i avsnitt 1.2.1.

Høy variasjon i estimert takrolimus CL er en risikofaktor for dårlig utfall etter en nyretransplantasjon (66), og er vist seg å være det eneste målet som predikerte det medisinske utfallet (biopsi-bekreftede rejeksjoner og antall biopsier) hos levertransplanterte barn (65, 67). Gjennomsnittskonsentrasjonen av takrolimus er ikke vist å være signifikant forskjellig mellom pasienter som opplever rejeksjon og ikke (66). Men TacSD og spredningen av verdier, er tidligere vist å være større for grupper som opplevde rejeksjon. Pasienter som opplevde rejeksjon, og hadde TacSD > 2, var nærmere transplantasjonsdato og stod på flere legemidler. De hadde også oftere/mer sannsynlig mistet en lege/sykehusavtale og/eller dokumentert at de var NA. (65)

Det er normalt med en større variasjon i takrolimus-konsentrasjonsmålingene det første året etter en nyretransplantasjon. Dette kommer av at det med tiden som følger rett etter transplantasjonen ofte kan skje komplikasjoner som påvirker takrolimuskinetikken, som for eksempel infeksjoner og diarè. Det kan være nødvendig med plasmautskiftninger, endring av takrolimusdoser og kraftige prednisolonkurer. Alt dette vil virke inn på konsentrasjonsmålingene. Det tar tid å finne den stabile takrolimusdosen. Men når doseringen er stabil, vil fluktrasjoner reflektere farmakokinetiske faktorer som kan påvirke selve absorpsjonen og metabolismen. En av årsakene kan være suboptimal medisinsk adherence. (66)

## **Adherence-score fra helsepersonell**

Nyretransplanterte trenger livslang oppfølging og vil dermed bli «godt kjent» med helsevesenet. Mange får en god kontakt med det helsepersonellet som følger dem opp, og helsepersonellet vil på den andre siden bli godt kjent med sine pasienter. Dermed kan det tenkes at en vurdering fra behandlende lege eller sykepleier vil være en viktig pekepinn, og gi et riktig mål på pasientens adherence.

Adherence-score, fra helsepersonell som målemetode, har tidligere blitt vellykket brukt på transplanterte pasienter (56, 63), men da det ikke finnes noen «gullstandard» som beskrevet tidligere i oppgaven, bør det likevel benyttes i kombinasjon med andre verktøy.

## **Tablettelling**

Tablettelling ble tidligere brukt som en referansestandard for å se på andre adherence-målemetoder, men i dag har EM i hovedsak tatt over. Tablettene telles i to omganger, og differansen som er borte ved telling nummer 2 blir sammenlignet opp mot det gitte doseregimet. En tablettelling vil fange opp om en dose ikke er tatt eller om det har vært overdosering i perioden. Men det kan ikke garanteres at tablettene faktisk er tatt. Pasienten kan hamstre og kaste doser. Det vil heller ikke gi informasjon om det er et mønster i dosene som glemmes, eller om hva som er selve grunnen til at en dose er hoppet over (som bivirkninger, glemskhet og dårlige rutiner). (68) Tablettelling gir heller ingen informasjon om tablettene inntas til riktig tid.

### **1.4.4 Hvordan forbedre adherence?**

Utdanning av pasienter, som er rettet mot ISB, er vist å være essensielt for å kunne forhindre NA (31). Helsepersonell har dermed en viktig rolle i formidlingen av bruken av ISB og livsstilsendringer, som kan være nødvendig etter en transplantasjon. En av grunnene for NA kan være dårlig kommunikasjon mellom helsepersonellet og pasienten (13). Pasienten kan rett og slett ikke ha fått med seg eller forstått den informasjonen som er blitt sagt. Den dårlige kommunikasjonen kan skyldes liten tid inne hos legen, grunnet tidsklemme, eller språkvansker. Kommunikasjonen mellom pasient og helsepersonell bør foregå på en så ukritisk og lite dømmende måte som mulig, slik at pasienten tørr å ta sine redsler og spørsmål frem i lyset (31). Pasientene burde motiveres til å være adherent, ikke bare i starten, men også

ut i transplantasjonsforløpet (50). Det å forenkle doseregimet kan være med på å bedre adherence (13), da glemskhet er en av de mest vanlige grunnene for at en dose ISB ikke tas (57). Det bør også gis tips om hvordan de best mulig kan integrere legemiddelinntaket i hverdagen, slik at det ikke glemmes (13). Dette kan bestå av å innføre faste rutiner på når legemidlene tas, som med en gang pasienten står opp, ved frokostrutiner eller ved tannpussen morgen og kveld. Det kan være lurt å ha legemidlene på et synlig sted, benytte seg av en legemiddelkalender, få påminnelser av andre i familien om det er mulig, eller ha alarm på mobilen. Dosett er også et viktig hjelpemiddel for å systematisere legemiddelbruken, både når det gjelder dagsinntak, samt ukesdosett. Dette er noe som vektlegges i stor grad på OUS-Rikshospitalet, da det er mange legemidler å holde styr på etter transplantasjonen, og dosett er dermed nesten uunnværlig. Dersom ISB legges inn i faste, daglige rutiner i hverdagen, blir risikoen for ikke å ta en dose til riktig tid redusert.

Hovedfokuset må i første omgang være at det trengs en gyldig målemetode for adherence. Uten dette fanges ikke pasienter som er NA til sin ISB opp. I Norsk Nefrologiregister (NNR) finnes det flere kovariater for hver enkelt pasient, for å fange opp potensielle risikofaktorer og forbedre langsiktige resultater (7). Når det er kjent at adherence er en viktig kovariat for å justere pasient- og graftoverlevelseshdata (34, 42, 44, 48, 53, 54), er det viktig å få et gyldig mål på adherence som kan legges inn i registeret. Ønsket er å få en fungerende målemetode, både for å se om dårlig adherence er et problem, og for å kunne vurdere resultatet av ulike tiltak.

## 1.5 Hensikt

Etter en nyretransplantasjon trenger pasientene livslang immundempende behandling for å forhindre kroppen i å avstøte den nye nyren. For optimale langtidsresultater er adherence til behandlingen avgjørende.

Målet med oppgaven var å validere det selvrapporterende spørreskjemaet BAASIS® for å estimere pasienters adherence til den immunsuppressive behandlingen etter nyretransplantasjon. Det var ønskelig å finne et verktøy, eller den beste kombinasjonen av verktøy, som enkelt, presist og nøyaktig målte adherence. Det overordnede målet er at adherencedata kan innhentes fra pasientene inn i NNR og brukes til å analysere behandlingskvaliteten til disse pasientene.



## 2 Metode og materiale

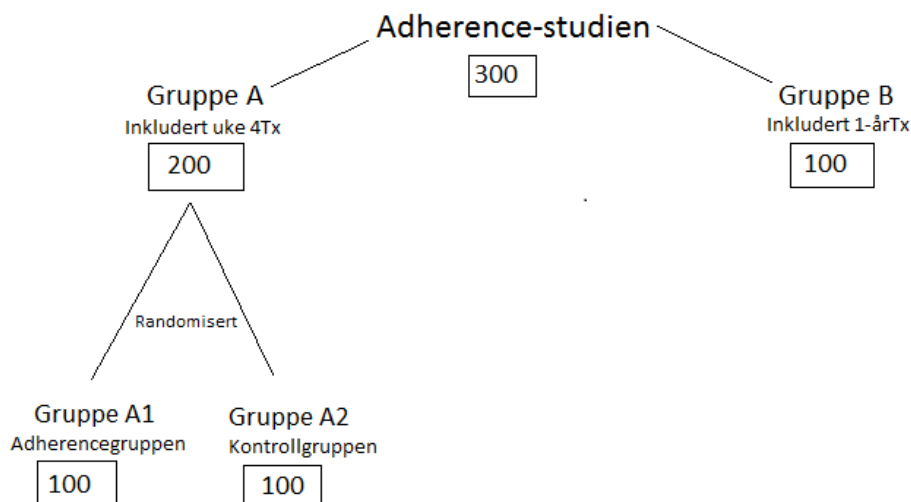
### 2.1 Studiedesign

Studien var en åpen, randomisert, prospektiv studie, med mål om å validere et passende verktøy, eller en kombinasjon av verktøy, som målte nyretransplanterte pasienters adherence til den immunsuppressive behandling.

To hovedgrupper av pasienter ble inkludert i studien:

- Gruppe A: pasienter 4 uker etter transplantasjonen.
- Gruppe B: pasienter 1-år etter transplantasjon.

Denne masteroppgaven er en del av en større studie. Totalt skal 300 nyretransplanterte inkluderes i hovedstudien, 200 i gruppe A og 100 i gruppe B, som vist på figur 2.1.



**Figur 2.1: Studiens gruppeinndeling og pasientantall.**

Studien er godkjent av Regional etisk komité (REK) sørøst (saksnr. 2014/865). I henhold til Helsinkideklarasjonen mottok pasientene både skriftlig og muntlig informasjon om studien, og skriftlig samtykke til å delta i studien ble innhentet før studieinkludering (se Appendix B). Tillatelse til å benytte BAASIS© ble innhentet fra en av utviklerne, professor Sabina De.Geest, fra Universitet i Basel, Sveits.

### 2.1.1 Gruppe A

Totalt skal 200 nyretransplanterte i tidlig posttransplantasjonsfase bli inkludert. De hittil inkluderte pasientene ble randomisert til enten gruppe A1 eller gruppe A2. Randomiseringen bestod av 200 konvolutter, nummerert med tall 1-200. Konvoluttene hadde tilfeldig plasserte lapper oppi, med enten A1 eller A2 skrevet på. Konvoluttene ble i stigende nummerering åpnet ved inkludering av hver enkelt pasient.

- Gruppe A1 var adherencegruppen, som svarte på spørreskjemaet BAASIS©, med 2 ukers mellomrom, 3 ganger mens de fortsatt ble fulgt på OUS-Rikshospitalet etter transplantasjonen, 3 ganger etter hjemkomst, og det ble planlagt 3 ganger i forbindelse med 1-årskontrollen.
- Gruppe A2 var kontrollgruppen, som svarte på spørreskjemaet BAASIS© ca. 8 uker etter transplantasjonen, samt at det ble planlagt 1 gang ved 1-årskontrollen.
- Det ble innhentet 6 takrolimus-konsentrasjonsmålinger fra inkluderingsdato (posttransplantasjonsuke 4) frem til og med dagen pasienten reiste hjem fra sykehuset (posttransplantasjonsuke 8). Det vil senere også bli samlet inn de 3 siste ved den fremtidige 1-årskontrollen.
- Det ble gitt en adherence-score fra et helsepersonell på OUS-Rikshospitalet som hadde god kjennskap til pasienten. Det vil senere også bli samlet inn en adherence-score fra lokalsykehusene i forbindelse med 1-årskontrollen.
- For gruppe A1 ble det utført en tablettelling av takrolimus, mykofenolat og prednisolon. Antall tabletter tatt over tilnærmet 2 uker ble telt opp, mellom posttransplantasjonsuke 6 og 8.
- Informasjon om uttak av immunsuppressiva fra Reseptregisteret er planlagt å bli samlet inn fra transplantasjonsdato til og med 18 måneder etter transplantasjonen, og vil bli en del av hovedstudien.

### 2.1.2 Gruppe B

Totalt skal 100 nyretransplanterte som er inne til 1-årskontroll på OUS-Rikshospitalet bli inkludert i studien. Disse svarte på spørreskjemaet BAASIS© med 2 ukers mellomrom 3 ganger i forbindelse med kontrollen. I tillegg ble:

- De 3 siste takrolimus-konsentrasjonsmålingene tatt lokalt samlet inn.
- Det ble gitt en adherence-score fra lege/sykepleier fra lokalsykehuset som hadde god kjennskap til pasienten.
- Informasjon om uttak av immunsuppressive legemidler fra Reseptregisteret vil bli samlet inn fra transplantasjonsdato frem til og med 18 måneder etter transplantasjonen, og vil bli en del av hovedstudien.

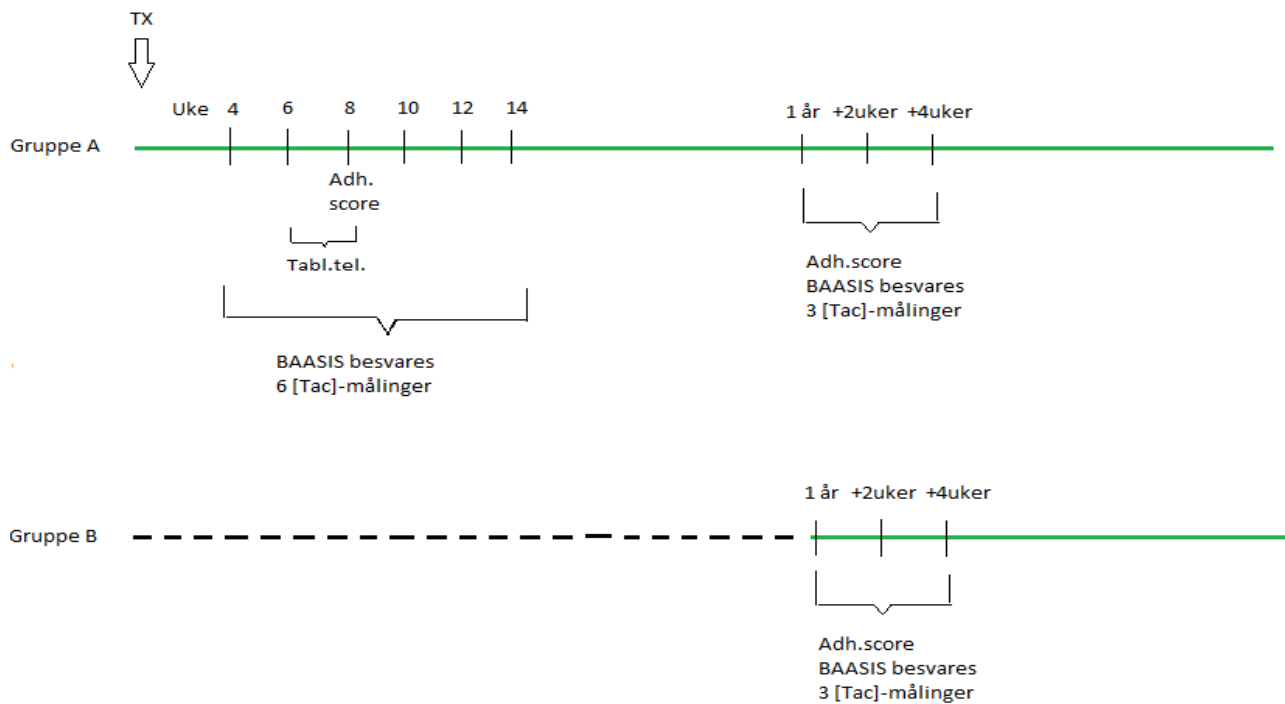
### 2.1.3 Inklusjonskriterier

- Nyretransplantert
- Brukte takrolimus som en del av sin ISB
- Styrte sin egen legemiddelbruk (> 18 år)
- Signerte informert samtykkeskjema
- Kunne snakke/lese norsk eller engelsk

## 2.2 Studiegjennomføring

Inkludering av pasienter til studien startet i oktober 2014, på OUS-Rikshospitalet, og siste pasient ble inkludert 20.mars 2015. Oppsamlingen av data fra BAASIS© holdt på til og med 17.april 2015.

Etter inkludering mottok pasientene BAASIS©-skjemaet til oppsatte datoer ut i fra tid etter transplantasjon. Det ble i tillegg oppsamlet takrolimus-konsentrasjonsmålinger, innhentet adherence-score fra helsepersonell, samt utført en tablettelling for adherence-gruppen (A1). Studieforløpet er forklart i en grov skisse i figur 2.2.



**Figur 2.2: Studieførløpet.** Den grønne linjen indikerer studieførløpet for gruppe A og B, og de vertikale strekene representerer BAASIS©-besvarelser. Det fremkommer ikke av figuren at gruppe A2 kun besvarer BAASIS© i uke 8 og ved 1-år.

## 2.2.1 Oversettelse av BAASIS©

BAASIS©-spørreskjema var verktøyet som skulle valideres. BAASIS© er opprinnelig på engelsk, og det var derfor viktig å få den oversatt til en norsk versjon. BAASIS© er i litteraturen oversatt til flere andre språk, men ingen norsk versjon er utviklet. Som veiledning til dette, ble «Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation» (69) fulgt. Et profesjonelt oversettelsesfirma fikk to fagoversettere til å oversette spørreskjemaet til hver sin norske versjon. Disse versjonene var ikke ordrett identiske. Studiegruppen lagde en kombinert versjon med utgangspunkt i de to oversatte versjonene for å tilpasse det lokale forholdet på OUS-Rikshospitalet. For eksempel ble noen ord endret da det var viktig at ordbruken var den samme som pasientene var vant til å høre. For eksempel ble «immundempende medisiner» benyttet heller enn «immunsuppressiva», om legemidlene. Denne versjonen ble så tilbake oversatt til engelsk av en ny fagoversetter. Denne tilbake oversettelsen var ikke identisk den opprinnelige engelske versjonen, men ble vurdert av faggruppen til å være likeverdig. Dette var grunnet de små endringene som ble gjort for å unngå misforståelser blant pasienter som skulle svare på skjemaet. Det var også en del engelske ord som ikke kunne direkteoversettes til norsk, og denne forskjellen ble dermed

godtatt. Det viktigste var at spørsmålene ga lik mening som i originalen, og at pasientene klart forstod hva det ble spurt om, uten misforståelser. Spørreskjemaet ble så kvalitativt testet i en liten pilotstudie hvor 5 nyretransplantertepasienter gikk igjennom spørsmålene og forklarte hvordan de forstod disse, før de til slutt besvarte spørreskjemaet.

### **2.2.2 BAASIS©-nettversjon**

Det ble laget en nettversjon av BAASIS© på Nettskjema funksjonen på UiO sine nettsider. Spørreskjemaene kunne da enkelt sendes på e-post til deltagerne i studien. Det besvarte nettskjemaet inneholdt studienummer, pasientens initialer og dato. Den vanligste prosedyren var at pasientene fikk en e-mail med en link til spørreskjemaet. Pasienter som ikke kunne bruke internett, fikk papirversjonen av spørreskjemaet tilsendt i vanlig post. Nettversjonen av spørreskjemaet hadde et lite avvik i VAS-rangeringen i spørsmål 5. Avviket bestod av at det på nettversjonen ikke var mulig å markere av på selve skalaen. En nedtrekksmeny med alle tall fra 0-100 måtte benyttes. Det var dermed ikke mulig å velge et intervall på nettversjonen, ett enkelt tall måtte bestemmes. På papirversjonen var det mulig å markere på selve skalaen. Det var dermed mulig å ringe rundt/markere på flere tall slik at det ble et intervall. Det ble derfor utført en sammenligningsstudie for å se at dette ikke påvirket resultatet. De 40 første pasientene i gruppe A1 og gruppe B fylte ut papirversjonen av BAASIS© på inkluderingsdagen, og et par dager senere fikk de en e-mail med nettversjonen. Da besvarelsene på papirversjonen og nettversjonen var fra samme tidsperiode, kunne disse sammenlignes opp mot hverandre.

Sammenligningen ble vurdert som gyldig dersom det ikke var et større avvik enn 5 dager mellom besvarelsene. Spørsmålene 1-4 i BAASIS© måtte være besvart likt. Og VAS-scoren, i spørsmål 5, måtte enten være lik på nett- og papirversjonen, eller dersom det var markert av som et intervall på papirversjonen, måtte scoren på nettversjonen være innenfor dette intervallet.

## 2.3 Adherence-målemetoder

### 2.3.1 BAASIS©

BAASIS© ble sendt ut til oppsatte datoer pasienten hadde fått tildelt. De hadde dermed en oversikt selv over når de ville få mail/post eller papirskjema på sykehuset. Det tok normalt 2-4 minutter å besvare BAASIS©. Deltakerne skrev inn sitt tildelte studienummer, sine initialer og dato på skjemaet (både nettversjonen og papirversjonen). Besvarelsene fra nettversjonen ble dekryptert og lagret i TSD 2.0 server for sensitiv data på Universitetet i Oslo. Papirversjonen ble returnert i svarkonvolutt med posten til Nyreseksjonen Rikshospitalet. Det ble sendt ut maksimalt 2 purringer på nettversjonen dersom det ikke ble besvart.

BAASIS© ble vurdert som NA dersom det var besvart «ja» på et av spørsmålene 1-4. En mulig cut-off for VAS-scoren i spørsmål 5 ble vurdert som et mulig tilleggsverktøy.

I gruppe A1 og B ble det i tillegg til å se på besvarelsene av BAASIS© de oppsatte ukene (B4, B6, B8, B10, B12 og B14 for gruppe A1, og B1år, B1år+2 og B1år+4 for gruppe B), sett på en total BAASIS©-vurdering (Btot). Btot bestod av alle besvarelsene slått sammen til en variabel. Btot ble karakterisert som NA, dersom minst en av besvarelsene var NA.

De ulike typene NA-besvarelser av BAASIS© (inntak/tidsavvik/endret/sluttet) ble analysert opp mot de andre tilgjengelige målemetodene for pasienten i ulike subanalyser.

### 2.3.2 Takrolimus-konsentrasjonsmålinger

I forbindelse med BAASIS©-besvarelsene i posttransplantasjonsfasen ble det samlet inn 6 takrolimus-konsentrasjonsmålinger fra samme tid. For gruppe B ble det samlet inn takrolimus-konsentrasjonsmålinger tatt lokalt, der pasienten ble fulgt opp, i forbindelse med BAASIS©-besvarelsen ved 1-årskontrollen. Målingene fra lokalsykehusene ble innhentet ved at et skjema ble sendt ut sammen med papirene fra den årlige innsamlingen av data til NNR. Disse ble da besvart lokalt og sendt i retur til OUS-Rikshospitalet via post.

Da konsentrasjonsmålingene ikke ble gjort på et stabilt og fast doseregime, da det ofte var doseendringer den første tiden etter transplantasjonen, ble det dosekorrelert og beregnet Oral Clearance ( $\text{OralCL} = \text{takrolimuskonsentrasjon/dose}$ ). Standardavviket (SD) av OralCL ( $\text{SDOralCL}$ ) ble så beregnet.

Pasienten ble klassifisert som adherent dersom SDOraCL var  $< 1$ .

### **2.3.3 Adherence-score fra helsepersonell**

Behandlerne lege/sykepleier på OUS-Rikshospitalet, samt fra lokalsykehusene, ga en score på deltakernes adherence. Dette bestod av at de krysset av på en tregradig skala om hvordan de mente pasientens adherence til den immunsuppressive behandlingen var. Skalaen bestod av alternativene: «utmerket», «ikke optimal» og «dårlig». På Rikshospitalet ble lege/sykepleier kontaktet i forbindelse med morgenmøtet på poliklinikken. Den som hadde best kjentskap til pasienten ga en score og signerte. Innsamlingen av adherence-score fra lokalsykehusene ble utført ved at skjemaet ble sendt ut sammen med papirene fra den årlige innsamlingen av data til NNR. Disse ble da besvart lokalt og sendt i retur til OUS-Rikshospitalet via post.

Svaralternativene på skalaen ble overført til en binær variabel, der kun «utmerket» ble klassifisert som adherent.

### **2.3.4 Tablettelling**

For deltakerne i gruppe A1 ble det utført en tablettelling over 2 uker. Dette ble gjennomført i perioden mellom transplantasjonsuke 6 og 8. Pasienten tok da med alt den hadde av immunsuppressive legemidler, både i dosett og i tablettpakninger, til Nyrelabben. Tellingen ble utført på takrolimus, mykofenolat og prednisolon av studiepersonell. Mengden tabletter som var borte i uke 8, i forhold til uke 6, ble sammenlignet med forskrevet dosering av tablettene i samme periode.

Pasienten ble karakterisert som adherent dersom det var tatt 90-110 % av det forskrevne doseregimet.

### **2.3.5 Målemetoder som senere skal innhentes til hovedstudien**

Flere målemetoder var ikke mulig å innhente/gjennomføre før endt studiedato, men vil bli en del av hovedstudien. Data fra Reseptregisteret kom ikke med i denne masteroppgaven, da søknaden om konsesjon for kobling ikke enda var innvilget av Datatilsynet. Annen data var ikke mulig å innhente, da studieforløpet ikke hadde kommet langt nok.

## **Reseptregisteret**

Data om alle resepter av takrolimus, mykofenolat og prednisolon hentet fra apotek, i perioden fra transplantasjonsdato til og med 18 måneder etter, vil bli innhentet fra Reseptregisteret og tatt med i hovedstudien. Intervallet mellom to uthentinger fra apoteket vil bli sammenlignet med forskrevet og utlevert dose.

## **Klinisk utfall**

Insidensen av akutte reaksjonsepisoder vil bli innsamlet fra journaldata for alle deltakere i gruppe A1 og A2 ved 1-årskontrollen. Både kliniske utfall og behandlede akutte reaksjoner og biopsi verifisert reaksjoner blir innhentet. Dette vil bli en del av hovedstudien.

## **2.4 Statistiske metoder**

### **2.4.1 Utvalgsstørrelse**

Det totale antall pasienter som skal bli inkludert i hele studien (A1=100 pasienter, A2=100 pasienter, B=100 pasienter) er basert på data fra tidligere rapporter i litteraturen og tar også til høyde for en «dropout rate» på ca. 10 % (34, 56, 58, 62). Dette er et realistisk tall med tanke på inklusjonsrate, da det totalt transplanteres ca. 300 nyretransplanterte årlig (3).

### **2.4.2 Analyseplan**

Statistiske analyser ble utført ved hjelp av programvaren SPSS 22.0 for Windows.

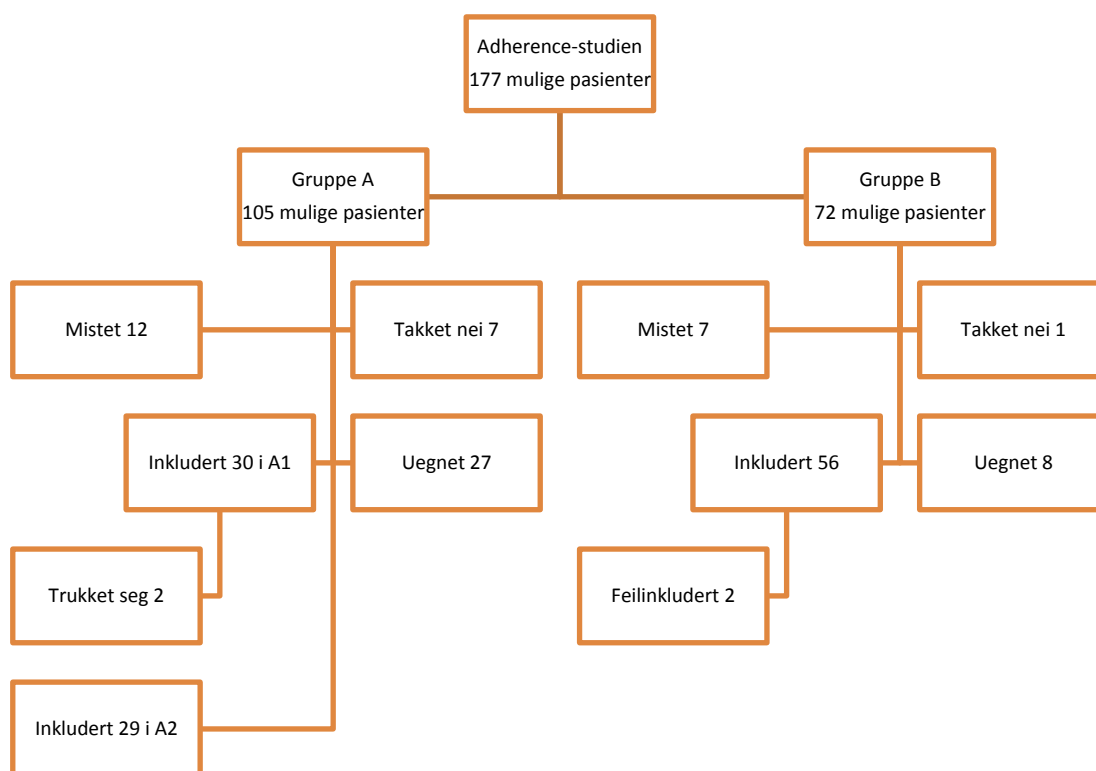
Chi-kvadrat test ble benyttet for å sammenligne dikotome data. Ikke-normalfordelte resultater ble analysert med ikke-parametrisk Mann-Whitney test. P verdier  $< 0,05$  ble ansett som statistisk signifikante.



## 3 Resultater

### 3.1 Pasienter

Totalt ble 115 nyretransplanterte pasienter inkludert i studien. Av disse var 83/115 (72,2 %) menn og 32/115 (27,8 %) kvinner. I figur 3.1 vises et flow-kart av alle pasientene som var mulig å inkludere i perioden, og hvordan fordeling i de ulike gruppene var.



**Figur 3.1: Inkluderingskart.**

Av de inkluderte pasientene var det 2/115 (1,7 %) som trakk seg ut i studieforløpet. Begge disse var deltakere i gruppe A1, de var ikke av samme kjønn, men begge trakk seg samme dag som det skulle utføres tablettelling. 2 av pasientene ble feil-inkludert i gruppe B, de brukte CsA. Totalt var det 8 pasienter som sa nei til inkludering. Hovedårsaken var at de ikke orket noen ekstra belastning. 27 pasienter var uegnet til inkludering i gruppe A av ulike årsaker, mot 8 i gruppe B. Den vanligste årsaken i gruppe A var at de ikke hadde oppfølgingen på OUS-Rikshospitalet, men hadde blitt flyttet til lokalsykehus, mens det i gruppe B som oftest skyldes at pasienten på grunn av ulike problemer ikke styrte legemiddelbruken selv. Totalt ble

19 mulige pasienter mistet til inkludering, i hovedsak på grunn av juleferie, samt andre faglige tilsetninger som gjorde at masterstudenten ikke var tilstede.

## 3.2 BAASIS©-nettversjon og papirversjon

Det var 28 gyldige sammenligninger. Blant disse var det 27 som var identiske når det gjaldt vurderingen av om pasienten var adherent eller NA. Det var 4 sammenligninger som hadde små avvik i VAS-rangeringen, da det var markert av på et intervall på papirversjonen. VAS-scoren på nettversjonen var innenfor dette intervallet, og det hadde da ingen innvirkning på selve vurderingen av adherence. Gjennomsnittsavviket på VAS blant alle besvarelsene var på 0,28 enheter. Det var 1/28 besvarelser (3,6 %) som ga en ulik vurdering av pasientens adherence. Pasientens besvarelse ble klassifisert som NA på papirversjonen, men på nettversjonen klassifisert som adherent. På papirversjonen ble det krysset av på at det hadde gått over 2 timer fra det faste doseringstidspunktet, mens det på nettversjonen ble besvart at dette ikke hadde hendt.

## 3.3 Besvarelse via vanlig post

Antall pasienter som måtte få BAASIS©-papirversjon var 26/111 (23,4 %). De fleste fikk da tildelt BAASIS© på Rikshospitalet, mens de etter hjemreise fikk dette tilsendt via post. Andelen pasienter som måtte svare på papirversjon i de ulike gruppene var:

Gruppe A1: 7/28 (25 %)

Gruppe A2: 4/29 (13,8 %)

Gruppe B: 17/54 (27,8 %)

Forskjellen mellom B<sub>tot</sub> for pasienter som besvarte på papir og de som kunne få BAASIS© på e-post var ikke statistisk signifikant (P=0,487).

### 3.4 BAASIS©-besvarelser

Totalt kom det inn 293 BAASIS©-besvarelser. 7/293 (2,4 %) besvarelser kunne ikke knyttes opp mot en pasient da det ikke var et studienummer eller annen identifikasjon på skjemaet. Det var 8/111 pasienter (7,2 %) som ikke besvarte noen BAASIS©.

Andelen klassifisert som NA var 43/293 (14,7 %). Blant disse var det 2 besvarelser som ikke kunne knyttes opp til en pasient. De resterende 41 NA-besvarelsene var fordelt, med et ulikt antall, på 27/111 pasienter (24,3 %). Årsakene til NA var:

- 35/43 (81,4 %) NA-besvarelser var knyttet opp mot avvik i tidsinntaket av ISB (spørsmål 2 i BAASIS©). Disse var fordelt på 24/103 pasienter (23,3 %).
- 5/43 (11,6 %) NA-besvarelser skyldtes at en/ flere dose(r) var glemt (spørsmål 1 i BAASIS©). Disse var fordelt på 4/103 pasienter (3,9 %).
- 1/43 (2,3 %) NA-besvarelser skyldtes at pasienten selv hadde endret den ISB (spørsmål 3 i BAASIS©). Denne var fordelt på 1/103 pasienter (0,9 %).
- 2/43 (4,7 %) NA-besvarelser skyldtes at pasienten selv hadde sluttet helt med sin ISB (spørsmål 4 i BAASIS©). En av disse besvarelsene kunne ikke knyttes opp mot en pasient, da studienummer ikke var oppgitt i besvarelsen. Disse var derfor fordelt på 1/103 pasienter (0,9 %).

Den totale svarresponsen for både besvarelser via mail og papir/post var på 286/329 (86,9 %). Deles besvarelsene inn i mail og papir/post, blir svarresponsen 201/230 (87,4 %) og 85/99 (85,9 %). Svarresponsen varierte mellom gruppene, som vist i tabell 3.1.

**Tabell 3.1: Svarrespons av BAASIS© for alle grupper.**

Gruppe:	Totalt svarrespons:	Svarrespons mail:	Svarrespons papir/post:
<b>A1</b>	84,9 % (124/146)	84,2 % (85/101)	86,7 % (39/45)
<b>A2</b>	75 % (21/28)	70,8 % (17/24)	100 % (4/4)
<b>B</b>	91 % (141/155)	94,3 % (99/105)	84 % (42/50)

Gjennomsnittsdifferansen i dager mellom sendt BAASIS© og respons for mail var totalt 2, og for papir/post var gjennomsnittsdifferansen 0. Grunnen til at differansen er så lav for papir/post er at mange av besvarelsene på papir ble gjennomført mens pasienten fortsatt var på OUS-Rikshospitalet.

Andelen NA klassifisert fra Btot for alle gruppene var 27/103 (26,2 %). Btot for gruppe A1 viser NA hos 9/28 (32,1 %) pasienter. I tabell 3.2 vises hvilke uker pasientene var NA i forhold til hvor mange som var adherent i samme uke, og antall besvarelser for hver uke.

**Tabell 3.2: Antall BAASIS©-besvarelser i de ulike ukene for gruppe A1.** «Antall A» representerer antall adherente-besvarelser. «Antall NA» representerer antall NA-besvarelser.

Uke	Antall besvarelser	Antall A	Antall NA	%-andel NA
4	27	24	3	11,1
6	22	20	2	9,1
8	24	23	1	4,2
10	22	20	2	9,1
12	16	15	1	6,3
14	13	11	2	15,4
<b>Total:</b>	124	114	11	8,1

Kun 1/9 (11,1 %) var NA på flere besvarelser, og dette var en pasient som var NA i både uke 10, 12 og 14. De resterende 8/9 (88,9 %) var NA på kun 1 besvarelse.

Andelen NA-besvarelser i gruppe A2 var 1/21 (4,8 %), som er tilsvarende likt som B8 for gruppe A1, som var 1/24 (4,2 %) (P=0,90). Dette gir en samlet NA-andel for hele gruppe A på 2/45 (4,4 %). Men dersom B8 for gruppe A2 sammenlignes opp mot Btot for gruppe A1, blir det en stor prosentforskjell, da andelen NA i gruppe A1 er på 9/28 (32,1 %).

Andelen NA for Btot i gruppe B er 17/54 (31,5 %). I tabell 3.3 vises hvilke uker pasientene var NA i gruppe B i forhold til hvor mange som var adherent i samme uke, og antall besvarelser for hver uke.

**Tabell 3.3: Antall BAASIS©-besvarelser i de ulike ukene for gruppe B.** «Antall A» representerer antall adherente-besvarelser. «Antall NA» representerer antall NA-besvarelser.

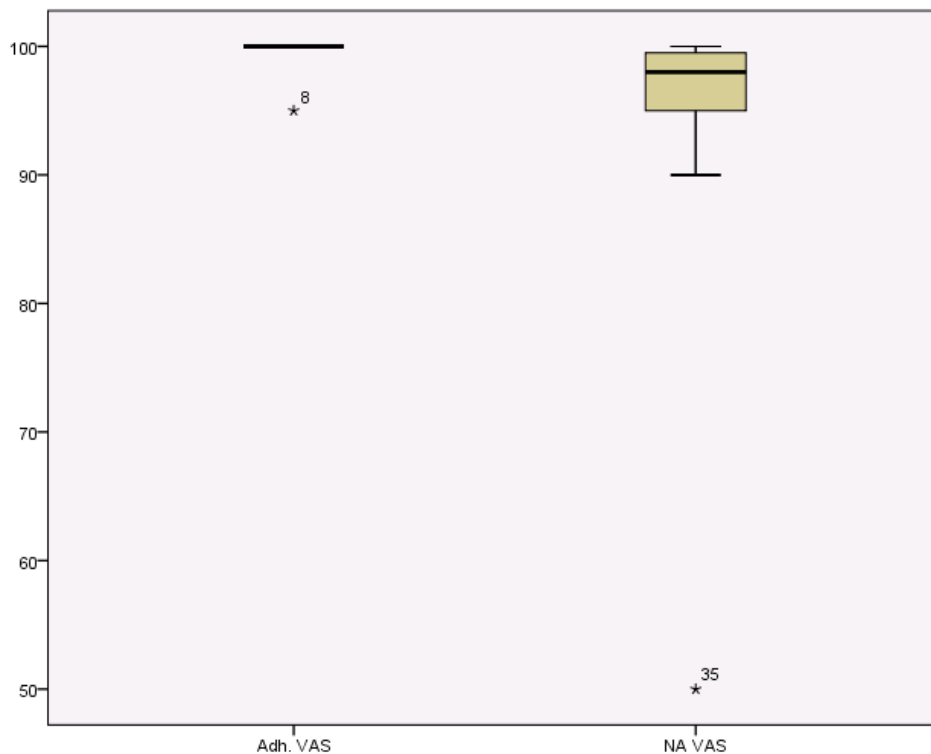
Uke	Antall besvarelser	Antall A	Antall NA	%-andel NA
<b>1år</b>	53	42	11	20,8
<b>1år+2</b>	49	39	10	20,4
<b>1år+4</b>	39	31	8	20,5
<b>Total</b>	141	112	29	20,6

Andelen NA var relativt høyere og mer stabil i alle ukene og varierte ikke i like stor grad som for gruppe A1. Det var også flere pasienter som var NA i flere besvarelser enn i gruppe A1, da 4/17 (23,5 %) var NA på hver besvarelse og 3/17 (17,6 %) var NA på 2 av besvarelsene.

Det er statistisk signifikant forskjell på besvarelsen av B8 i gruppe A og B1år i gruppe B ( $P=0,02$ ).

### 3.4.1 Visuell analog skala

I vurderingen om en pasient var adherent eller NA, ble det ikke tatt hensyn til VAS-scoren. Likevel er det interessant å se om pasientene, som var NA, scoret seg selv lavere på VAS enn pasienter som var adherent. Figur 3.1 viser et boksplott av alle VAS-scorene som er samlet inn. Disse dataene var ikke normalfordelte.



**Figur 3.1: Boksplott av VAS-scorene på BAASIS©.** VAS-scoren blant pasienter som besvarte BAASIS© som adherent, sees til venstre i figuren, og pasienter som besvarte som NA til høyre. Stjerne 8 er en uteligger for de adherente-besvarelsene, og stjerne 35 er en uteligger for de NA-besvarelsene og representerer hver sin pasient.

Det var 41 besvarelser som var NA ut i fra spørsmål 1-4, og som hadde besvart VAS. Disse hadde en median på 98,0 med et standardavvik på 7,9. I motsetning til VAS-scorene på de adherente besvarelsene, som hadde en median på 100,0, med et standardavvik på 0,5.

### 3.5 Takrolimus-konsentrasjonsmålinger

I gruppe A var det 7/57 (12,3 %) pasienter det ikke var mulig å dosekorrelere takrolimus-konsentrasjonsmålingene til, da det kun var konsentrasjonene som var tilgjengelig og ikke doseringene (journalplakatene var forsvunnet). I gruppe B kom det inn total 22/54 (40,7 %) takrolimus-konsentrasjonsmålinger tatt lokalt. De resterende målingene vil fortsette å komme inn etter endt masterstudiedato, og de vil bli en del av hovedstudien.

Ved å bruke en cut-off verdi for NA av  $SD_{OralCl} \geq 1$ , er andelen pasienter som er NA 2/72 (2,8 %). De 2 som kategoriseres som NA, er begge deltakere i gruppe A; en i gruppe A1 og en i gruppe A2.

Beregnet  $SD_{OralCL}$  i gruppe A1 og A2 var ikke normalfordelte, og forskjellen mellom gruppene viste seg ikke å være statistisk signifikant ( $P=0,79$ ).

### 3.6 Adherence-score fra helsepersonell

Det var 3/57 skjemaer for vurdering av adherence gjort av helsepersonell for gruppe A, som ikke ble samlet inn, da ansvarlig lege flyttet til et annet sykehus. I gruppe B hadde det totalt ved masteroppgavens innsamlingsslutt kommet inn 20/54 skjemaer (37 %). De resterende vil fortsette å komme inn og vil bli lagt til i hovedstudien.

Totalt ble 1/74 (1,4 %) klassifisert som NA av helsepersonellet. Denne pasienten var i gruppe A2.

### 3.7 Tabletteling

Totalt ble det gjennomført 17/28 (60,7 %) tablettellinger i gruppe A1. Av de 11 tellingene som ikke ble gjennomførbare, skyldtes 2 av dem at pasienten ikke møtte opp til telling #1, 4 skyldtes at pasienten ikke møtte opp til telling #2, 2 uteble pga. juleferie, og 3 uteble pga. overgangen mellom masterstudenter. Tablettelingen var hovedårsaken til at 2 pasientene trakk seg fra studien.

Av de gjennomførte tablettellingene var det 13/17 (76,5 %) som hadde en gyldig telling av takrolimus. De resterende fikk ikke en gjennomførbar takrolimus-telling da det i løpet av

telleperioden ble byttet fra Prograf® til Advagraf®, og takrolimusdoser ble ikke medbrakt til telling #2.

Andelen klassifisert som NA, ved at de ikke hadde tatt mellom 90-110 % av det forskrevne doseregimet, var totalt 4/17 (23,5 %) for den totale tellingen for både takrolimus, mykofenolat og prednisolon. Det var 3 av disse som var NA på grunn av takrolimus, og 1 var NA på grunn av prednisolon, men hadde riktig telling på takrolimus. Dersom cut-off grensen økes til 80-120 %, er det kun 2/17 (11,8 %) som blir klassifisert som NA.

## 3.8 Korrelasjon mellom adherence-målemetodene

### 3.8.1 BAASIS© opp mot andre målemetoder

Det var 5 besvarelser som var NA som følge av at en/flere dose(r) var glemt, 1 besvarelse som var NA som følge av at ISB var endret uten samråd med lege, og 2 besvarelser som følge av at ISB var blitt stoppet uten samråd med lege (men der kun en NA-besvarelse kunne knyttes opp til en pasient). Disse 5 besvarelsene var fra 4 pasienter, da 1 pasient hadde 2 påfølgende BAASIS©-besvarelser der en dose var glemt (pasient nummer 4 i tabell 3.4). I tabell 3.4 sammenlignes disse NA BAASIS©-besvarelsene opp mot andre tilgjengelige målemetoder som er utført/innhentet for hver pasient.



**Tabell 3.4: NA BAASIS©-besvarelse sammenlignet med andre målemetoder.** Tabellen viser ulike adherence-målemetoder gjort av 6 ulike pasienter. En «A» i tabellen indikerer at målemetoden har klassifisert pasienten som adherent. En strek indikerer at denne målemetoden ikke ble gjennomført i den studiegruppen pasienten var deltaker i. «Mangler» indikerer at dataen ikke har vært mulig å innhente.

Pasient	Gruppe	Hvilken BAASIS og NA årsak	VAS	Adh.score	SDOralCL	Tabl.telling
<b>1</b>	A1	B4 Glemt	BLANK	A	A	Mangler
<b>2</b>	A1	B4 Endret	100	A	A	A
<b>3</b>	A2	B8 Glemt	95	A	Mangler (TacSD <2)	-
<b>4</b>	B	B1år Glemt B1år+2 Glemt	94  94	A	Mangler	-
<b>5</b>	B	B1år Glemt	100	Mangler	Mangler	-
<b>6</b>	B	B1år Sluttet	94	A	A	-

Pasient nummer 4, 5 og 6 i tabellen 3.4, hadde i tillegg til de oppgitte BAASIS© NA-besvarelsene her, en besvarelse som var NA som følge av feil i tidsinntaket av ISB.

### 3.8.2 Standardavvik av takrolimus opp mot andre målemetoder

Ved å benytte en cut-off av  $SD_{\text{OralCL}} \geq 1$ , er det 2 pasienter som er NA:

- En pasient i gruppe A1, som er:
  - adherent på alle gjennomførte BAASIS©-besvarelser (kun 4 av totalt 6 besvart ved datainnsamlingens slutt), med VAS-score på 100 (B4, B8 og B10) og en på 99 (B6)
  - adherent på adherence-score fra helsepersonell
  - adherent på tablettelling av kun prednisolon (de resterende tellingene ble ikke gjennomførbare)
- En pasient i gruppe A2, som er:
  - adherent på BAASIS©-besvarelsen (B8), med VAS-score på 100
  - NA på adherence-score (ikke optimal) gitt fra lege

### 3.8.3 Adherence-score opp mot andre målemetoder

Det var kun 1 pasient, som fikk en adherence-score fra helsepersonell, som var klassifisert som NA ( $\neq$ optimal). Dette var den samme pasienten som var i gruppe A2 og hadde en  $SD_{\text{OralCL}} \geq 1$ . Pasienten besvarte BAASIS© (B8) som adherent, med en VAS på 100.

Det var i tillegg en pasient i gruppe B, der helsepersonellet krysset av på ikke-optimal initialt rett etter transplantasjonen, men at pasientens adherence nå var utmerket og dermed klassifisert som adherent. Andre tilgjengelige målemetoder for denne pasienten var kun BAASIS©-besvarelser da takrolimus-konsentrasjoner ikke ble oppgitt. Men alle besvarelser var klassifisert som adherent og hadde en VAS-score på 100.

### 3.8.4 Tablettelling opp mot andre målemetoder

Ved å benytte en cut-off verdi der en tablettelling som korresponderer til 90-110 % av den forskrevne dosen av immusuppressive legemidler er adherent, er det 4/17 (23,5 %) pasienter som er NA i gruppe A1, dersom alle tellingene blir sett på over ett, og ikke kun takrolimus-

tablettelling. I tabell 3.5 sammenlignes disse opp mot andre tilgjengelige målemetoder som er utført/innhentet for hver enkelt pasient.

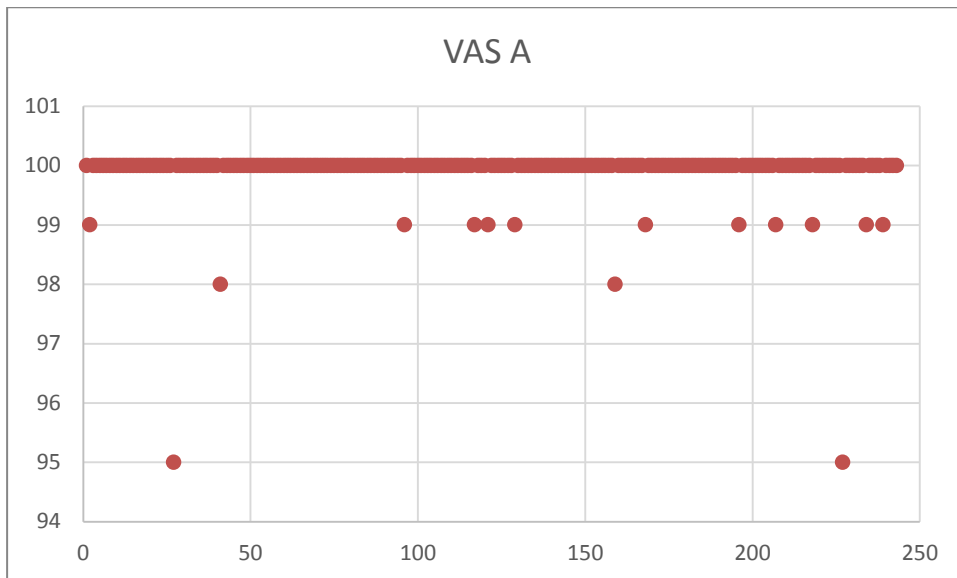
**Tabell 3.5: NA tabletting opp mot andre målemetoder.** Tabellen viser ulike adherence-målemetoder gjort av 4 ulike pasienter. En «A» i tabellen indikerer at målemetoden har klassifisert pasienten som adherent. En strek indikerer at denne målemetoden ikke har en NA-årsak, da pasienten ble klassifisert som adherent. «Mangler» indikerer at dataen ikke har vært mulig å innhente.

Pasient	Hvilken telling er NA og % dose tatt	BAASIS, VAS og NAårsak	Adh.score	SDOralCL
<b>7</b>	Takrolimus 122 %	A VAS 100 -	A	Mangler (TacSD <2)
<b>8</b>	Takrolimus 87 %	NA Uke 10 VAS 99 Tidsavvik	A	A
<b>9</b>	Prednisolon 122 %	NA Uke 6 VAS 99 Tidsavvik	A	A
<b>10</b>	Takrolimus 89 %	A VAS 100 -	A	A

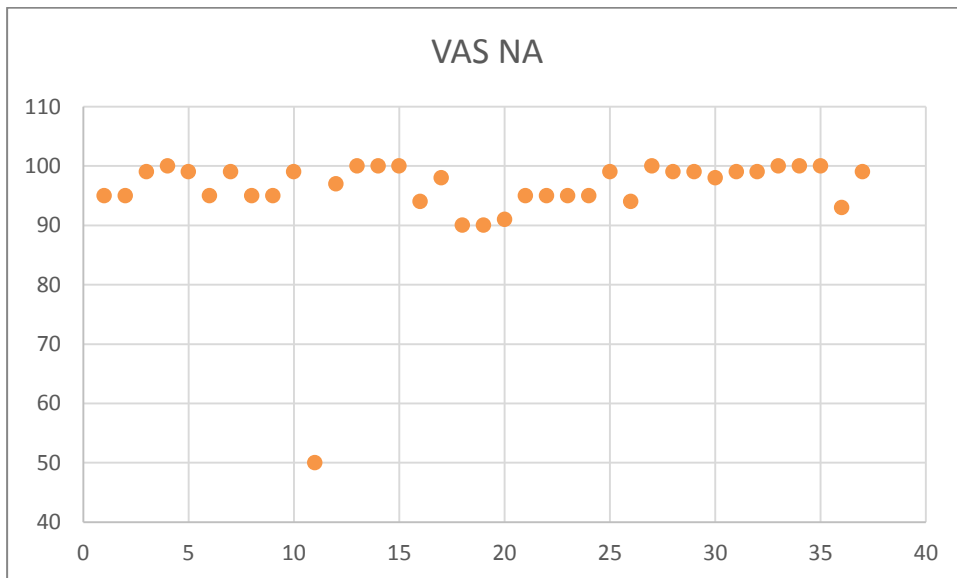
### 3.8.5 Visuell analog skala som en ekstra målemetode?

Det var 40 NA-besvarelser og 244 adherente-besvarelser av BAASIS© som kunne knyttes opp mot en pasient i studien og hadde en VAS-score. VAS-scoren brukes ikke alene som en målemetode. Om den skal benyttes, må en cut-off-verdi for NA bestemmes.

For å se på spredninger av verdier, er de adherente VAS-scorene og de NA VAS-scorene satt inn i hvert sitt spredningsplott, vist i figur 3.2 og 3.3..



**Figur 3.2: Spredningsplott av VAS-scorene blant de adherente BAASIS©-besvarelsene.** Y-aksen representerer VAS-scorene og X-aksen antall besvarelser. Det ser ut til å være en kontinuerlig linje på VAS-score 100, som indikerer at punktene ligger tett i tett. Punktene som har en score lavere enn 100, med score 95 som det laveste, kommer tydelig frem under linjen på 100.



**Figur 3.3: Spredningsplott av VAS-scorene blant de NA BAASIS©-besvarelsene.** Y-aksen representerer VAS-scorene og X-aksen antall besvarelser. Det er en tydelig uteligger på VAS-score 50.

En god cut-off av VAS må «fange» opp flest av de pasientene som var NA, og samtidig ikke feilvurdere adherent-besvarelser som NA. Nedenfor er det foreslått 3 ulike cut-off verdier.

- VAS < 100 = NA:
  - ➔ mister 15/244 (6,1 %) adherent besvarelser da de har en score lavere enn 100
  - ➔ fanger ikke opp 8/40 (21,6 %) NA besvarelser da disse har en score på 100
- VAS < 99 = NA:
  - ➔ mister 4/244 (1,6 %) adherent-besvarelser
  - ➔ fanger ikke opp 17/40 (45,9 %) NA-besvarelser.
- VAS < 98 = NA:
  - ➔ mister 2/244 (0,8 %) adherent-besvarelser
  - ➔ fanger ikke opp 20/40 (54,1 %) NA-besvarelser

Beregning av positiv prediktiv verdi kan indikere hvilken cut-off som bør benyttes. Dette er beregnet og vist i tabell 3.6.

Tabell 3.6: Prediktive verdier av ulike cut-off for VAS.

	Vurdert som NA	Vurdert som A	
NA på BAASIS			Positiv prediktiv verdi (PPV)
Cut off: < 100	32	8	PPV = 32/40 = 80 %
< 99	23	17	PPV = 23/40 = 57,5 %
< 98	20	20	PPV = 20/40 = 50 %
A på BAASIS			Negativ prediktiv verdi (NPV)
Cut off: < 100	15	229	NPV = 229/244 = 94,3 %
< 99	4	240	NPV = 240/244 = 98,4 %
< 98	2	242	NPV = 242/244 = 99,2 %
	Sensitivitet:	Spesifisitet:	
Cut off: < 100	32/47 = 68,1 %	229/237 = 96,6 %	
< 99	23/27 = 85,2 %	240/257 = 93,4 %	
< 98	20/22 = 91 %	242/262 = 93,4 %	

VAS med cut off < 100 som NA, sammenlignet opp mot de andre sammenligninger av målemetoder gjort over i dette kapittelet, viser at :

- pasient 3,4 og 6 som hadde en NA BAASIS®-besvarelse, ville vært fanget opp med en VAS < 100
- en av pasientene, som hadde SDOraCL  $\geq 1$ , hadde en BAASIS®-besvarelse (av totalt 4) med en VAS < 100, til tross for at besvarelsen var adherent
- pasient 8 og 9 ved tablettellingen ville vært fanget opp som NA med en VAS < 100 på besvarelse B10 for førstnevnte, og B6 for sistnevnte

## 4 Diskusjon

Hovedfunnene i studien var at BAASIS© klassifiserte 26,2 % av pasientene som NA hvis alle besvarelsene og kriteriene ble lagt til grunn. Studien indikerer også at NA øker med tid etter transplantasjon, 4,4 % ved 8 uker og 20,8 % 1 år etter transplantasjon. Hovedparten av alle NA-besvarelseser var på grunn av tidsavvik i doseringstidspunktet (81,4 %), mens ikke tatt dose kun var grunnen til 11,6 % av NA-besvarelsene.

### BAASIS©

Et «ja» på spørsmål 1,2 eller 3 av BAASIS© indikerer at pasienten har et problem med implementeringsfasen. Et «ja» på spørsmål 4 indikerer at pasienten har et problem med seponeringsfasen. (60) Tidsavvik var den vanligste årsaken til NA, og dermed har de fleste pasientene, som var NA, et problem i implementeringsfasen. Dette er i samsvar med det som tidligere er vist ved bruk av BAASIS© (39).

For å se på den «sanne» NA-andelen blant nyretransplanterte, er BAASIS©-besvarelsen for gruppe B ved 1-årskontrollen på 20,8 % sannsynligvis den mest korrekte. Dette er på grunn av at det da har gått litt tid etter transplantasjonen og NA er mer sannsynlig (38, 40, 41), samtidig som pasientene ved første besvarelsen ikke er påvirket av studiedeltakelsen, da det kan tenkes at en del pasienter vil bedre sin adherence når de vet de blir «kontrollert». Dette samsvarer med tidligere rapportert NA hos disse pasientene (30, 70). Det var 23,3 % av pasientene som var NA på grunn av at det var gått  $\pm 2$  timer fra det faste doseringstidspunktet, og 3,9 % av pasientene på grunn av ikke å ha tatt en dose av sin ISB.

Ut i fra tabell 3.2 og 3.3 ser det ut til at andelen NA i gruppe B er høyere i alle ukene sammenlignet med de ulike ukene for A1. NA ved B8 for hele gruppe A opp mot B1år for gruppe B er signifikant forskjellig. Dette tyder på at det er en tendens til dårligere adherence ut i transplantasjonsforløpet. Et slikt funn er ikke overraskende og er blitt vist tidligere (38, 40, 41). Dette virker også trolig da det tidlig etter transplantasjonen er fokus på pasientopplæring.

Sammenlignes NA-besvarelsene av BAASIS© i gruppe A1 og A2, er de tilsvarende i B8, med 4,2 % og 4,8 %. Btot for gruppe A1 har i motsetning en høyere andel NA på 32,1 %. Dette viser at pasientene som svarer sekvensielt, har en økt sannsynlighet for å bli klassifisert

som NA, og dette fremfor alt som følge av tidsavvik i doseringen, ved en av besvarelsene. Det kan dermed diskuteres om klassifiseringen av NA i BAASIS© er for streng. I spørsmål 2 blir det fanget opp om pasienten har tatt en dose av sin ISB mer enn 2 timer før eller etter det faste doseringstidspunktet. Om dette så kun har skjedd en gang de siste fire ukene, blir pasienten klassifisert som NA. Lennerling *et al.* (39) brukte dette kriteriet som en singelmarkør for NA og fant at for mange av pasientene ble klassifisert som NA. Likevel menes det at dette er nødvendig da NA ofte blir underrapportert (50). Og tidsinntaket av ISB er viktig for maksimal nytte og effekt (22).

I gruppe A1 var det 1 pasient som var NA på BAASIS© flere ganger, og 7 i gruppe B. Dersom besvarelsene ble karakterisert som NA to påfølgende ganger, med 2 ukers mellomrom, kan disse skyldes en og samme hendelse da BAASIS© fanger opp fra de siste fire ukene. Studieoppsettet på når BAASIS© ble utsendt var veldig robust, da det var såpass hyppige besvarelser med kun 2 ukers mellomrom. Dette er tidkrevende og krever mer arbeid, men er en styrke i studieoppsettet. Pasientene, som fikk purringer, gikk ofte mange dager over den oppsatte datoen, og i visse tilfeller uteble også besvarelsen. Dersom en pasient besvarte B4, ikke B6, men deretter besvarte B8, vil adherence for hele perioden fortsatt ha blitt fanget opp. Samtidig er BAASIS© blitt kritisert for at perioden det blir spurt om, som er 4 uker, er for lang, (39), og hyppigere besvarelser er dermed gunstig.

Prosentandel NA for gruppe A1 er høyest i uke 4 og uke 14 (Tabell 3.2). At andelen er høyere i uke 14, er nok i stor grad påvirket av at det er færre besvarelser, og det blir mer sensitivt for en NA-besvarelse da en del pasienter ikke var kommet så langt i studieforløpet ved studieslutt for denne oppgaven. Det var 3 av pasientene som var NA i uke 4. Av disse var det 2 som ikke hadde flere NA-besvarelser, og 1 som ikke videre besvarte ut i studieforløpet. Dette kan eventuelt tyde på at pasientene fikk en oppvekker ved starten av studien, de skjerpet seg videre da de visste de ble «kontrollert».

Det ble ikke sett noen statistisk signifikant forskjell av pasientenes adherence ut i fra om de kunne svare på BAASIS© via internett, og dermed kunne bruke PC, eller om de måtte ha papirversjon. Dette var den eneste sosioøkonomiske sammenligningen av NA som ble gjort i studien da studiens hovedhensikt var å validere selve spørreskjemaet.

Nettversjonen av BAASIS© viste ingen forskjell i klassifiseringen av adherence i forhold til papirversjonen. Likevel var det 1 pasient som gav en avvikende besvarelse på nett i forhold til



papir. Papirversjonen var NA på grunn av tidsavvik i doseringstidspunktet, mens nettversjonen var klassifisert som adherent. Det kan være tilfelle at hendelsen med doseringstidspunktet var skjedd for 4 uker siden da det ble besvart på papir, men da det ble besvart på nettversjonen, var dette skjedd for over 4 uker siden. Avviket er uansett i en liten skala i forhold til totalen (3,6 %). Resultatene indikerer derfor at nettversjonen og papirversjonen av BAASIS© kan brukes om hverandre, uten at det vil påvirke resultatet.

Dersom BAASIS© skal fungere i klinisk praksis og brukes til å innhente adherencedata til NNR, er det helt avgjørende at pasientene responderer på skjemaet. Datoene da BAASIS© skulle bevares var satt opp i samarbeid med pasienten. Likevel var differansen i dager fra da BAASIS© ble sendt til det ble besvart varierende. Responsraten på BAASIS© var 86,9 %. Dette er relativt høy i forhold til andre sammenlignbare studier som brukte selvrapporteringsverktøy som adherence-målemetode (46, 58). Gruppe B har en tendens til en høyere svarrespons (Tabell 3.3). Dette kan skyldes at det ved 1-årskontrollen foregår en ubevisst selektering av pasienter til studien, da dette er pasienter som følger opp behandlingen sin, og dermed er mer dedikerte til å fullføre studien. Ikke alle pasienter kommer på 1-årskontrollen, og dette er kanskje pasienter som ikke hadde fulgt opp studiegjennomføringen på andre områder like godt heller.

De fleste pasientene, som var NA, scoret seg selv høyt på VAS (Figur 3.3). De aller fleste lå på tall over 90, utenom en uteligger på 50 (Figur 3.3). Den positive prediktive verdien var størst for cut off < 100 (Tabell 3.6), der det var 80 % sannsynlig at en pasient med VAS < 100 var NA på BAASIS©. Med en lavere cut off synker PPV drastisk og nærmer seg 50 %. Det vil da bare være rett over 50 % sannsynlig at en med VAS < 99/98 var NA på BAASIS©, og dette blir en alt for svak cut off. Selv om den NPV er lavest for cut off VAS < 100, må det være bedre å feilvurdere en adherent pasient til å være NA enn motsatt. Da utfallet ved ikke å fange opp en NA pasient kan få store konsekvenser (34, 42, 44, 48, 53, 54, 70).

Det er et sprik i hvordan pasientene vektlegger det å glemme en dose, eller det å gå  $\pm 2$  timer fra det faste doseringstidspunktet. Noen scoret seg selv på VAS 100, til tross for at det på besvarelsen av BAASIS© kom frem at det nesten daglig gikk  $\pm 2$  timer fra det faste doseringstidspunktet. Dette viser at VAS er et verktøy som ikke kan benyttes alene i vurderingen om pasienter er adherent til sin ISB, i og med spriket i hvordan de selv vurderer sine avvik er så varierende. Det trengs konkrete spørsmål for å kunne fange opp pasienter som er NA til ISB og årsakene bak det

### Direkte adherencemål

De første posttransplantasjonsukene «jaktet» det på den beste dosen takrolimus som gir optimal immunsuppressjon. Fluktrasjon i takrolimus-konsentrasjonsmålinger det første året etter transplantasjonen er ikke sett å korrelere til kliniske utfall som rejeksjoner i stor grad (66). TacSD 1 år etter transplantasjonen er dermed bedre for å se på langtidsresultater og klinisk utfall. TacSD blir ofte beregnet på et stabilt takrolimus-regime (23), og de første 6 månedene etter transplantasjonen er dårlig egnet. Dette er en svakhet for denne målemetoden i gruppe A da det hittil kun er takrolimus-data fra de 3 første posttransplantasjonsmånedene. I samsvar med dette ble det ikke funnet noen signifikant forskjell i takrolimus-variasjon (SDOralCL) for gruppe A1 og A2. Dette viser at kontrollgruppen som kun svarer på BAASIS© en gang, enda ikke har vist å ha større variasjoner i takrolimus-konsentrasjoner, enn adherencegruppen som svarer ofte på BAASIS©.

Det er diskusjon rundt hvilken cut-off av TacSD som best korrelerer til det kliniske utfallet og rejeksjonsdata. Blant ulike transplanterte pasienter er cut-off verdier på TacSD både  $< 2$ ,  $< 2,5$  og  $< 3$  vist å assosiere med en økt risiko for sene-akutte rejeksjoner. (23, 71, 72) I denne studien er ikke TacSD brukt som en adherence-målemetode, da konsentrasjonene er dosekorrelert. Men da de fleste nyretransplanterte i Norge i dag ligger på lave takrolimus-konsentrasjoner, ville den mest presise cut-off verdien troliges være  $< 2$ , noe som man vil kunne undersøke ved hjelp av 1-årsdata etter hvert.

### Indirekte adherencemål

Det var kun en pasient som ble klassifisert som NA ut i fra adherence-score gitt av helsepersonell. Både leger og sykepleiere ga sine vurderinger på de ulike pasientene. Dette er gunstig, da de to profesjonene sannsynligvis har ulik type kontrakt med pasientene. Adherence-score fra kun en person er ikke vist å være et gyldig mål på NA alene (56, 57, 68, 73), men en score gitt av 3 behandlende helsepersonell har vist bedre spesifisitet sammenlignet opp mot EM (56). En vurdering av flere helsepersonell på hver pasient ville i denne studien kanskje ha vist en bedre korrelasjon opp mot BAASIS© og de andre målemetodene. Dette er noe som burde vurderes i forbindelse med en eventuell innføring av BAASIS© i klinikken. Andelen klassifisert som NA i denne studien var lav og kan tyde på at helsepersonell overestimerer pasientens adherence, som vist i andre studier (73). Det var ikke

en forklaring av adherence på skjemaet. Helsepersonell som besvarte, kan derfor ha ulike formeninger om hva som er god og dårlig adherence.

Tablettelingen, for gruppe A1, ble vanskelig å gjennomføre, da 40 % av tellingene uteble, i hovedsak på grunn av at pasienten ikke møtte opp til avtalte tellinger. En slik målemetode er i praksis tidkrevende. De første 8 ukene etter transplantasjonen er det i tillegg ofte doseendringer, og de fleste bytter over til Advagraf® i slutten av denne perioden. Dersom tellingen hadde blitt utført før dette takrolimus-formuleringsbyttet, for eksempel fra posttransplantasjonsuke 5 til 7, heller enn 6 til 8, kunne en del av tellingen som ikke ble gjennomførbare vært unngått. En telling av kun takrolimusdoser kunne vært enklere for både studiepersonellet og pasientene. Det ville vært mindre for pasientene å medbringe av tabletter, mindre informasjon å huske, og sannsynligheten for at noe glemmes ville da blitt lavere. Det ville i tillegg vært tidsbesparende for studiepersonellet. Det negative er at informasjon om de andre immunsuppressive legemidlene ville gått bort. Likevel kan det tenkes at pasienter som er adherent til takrolimusdoseringen også er det til de andre. Da dette er sett for HIV-pasienter og ulike antivirale legemidler (74). Det er ikke en standard cut-off verdi for NÅ å gå ut ifra på tablettelling, men et 10 % avvik er også tidligere blitt benyttet (33). Andelen, klassifisert som NA ut ifra tablettellingen (av både takrolimus, mykofenolat og prednisolon), var 23,5 %. Svakheter med denne målemetoden er at det ikke gir noen informasjon om legemiddelinntaket dag for dag, pasienten kan hamstre og kaste tabletter slik at det blir riktig. En telling som korresponderer til at det er tatt for mye av doseregimet kan skyldes at pasienten har tatt en for høy dose/ekstra dose, eller det kan være at pasienten har mistet tabletter og ikke oppgitt om dette. Tellefeil av studiepersonellet kan heller ikke utelukkes (33). Tablettelling er likevel den mest nøyaktige målemetoden når det går på å se om tablettene er inntatt. Likevel sier det ingenting om tidsinntaket er korrekt.

### **Hvilke målemetoder bør kombineres?**

Da mye av datainnsamlingen i de ulike målemetodene er langt i fra ferdige, er det få sammenligninger av de ulike metodene som blir fullverdige.

Tabell 3.5 viser hvordan 6 pasienter, som er klassifisert som NA av BAASIS© ved enten at en dose er glemt, endret eller seponert uten samråd med lege, er klassifisert i de andre målemetodene. Disse årsakene av NA, som er fanget opp av BAASIS©, er noe som ville gitt utslag på SDOraCL. Likevel er det ingen av disse som har en SDOraCL  $\geq 1$ . Svakheten er at

kun 50 % av disse pasientene hadde målinger av takrolimus det var mulig å beregne SDOraCL av. Adherence-score fra helsepersonell klassifiserer heller ingen av disse pasientene som NA, men også her mangler data på en pasient. Pasient 2, i tabell 3.5, var NA i B4 grunnet at dosen var endret. Endret dosering er noe som burde fanges opp i en tablettelling. Pasienten ble klassifisert som adherent ut ifra tellingen, men dette er logisk, da tellingen blir utført mellom B6 og B8 og kan dermed ikke knyttes opp til perioden med endret dose i B4.

SDOraCL klassifiserte 2 pasienter som NA, da de hadde en verdi  $\geq 1$ . En av disse hadde en NA tablettelling av prednisolon, men tellingen på takrolimus var adherent. Denne sammenligningen blir dermed vanskelig, da et avvik i prednisolon doseringen ikke gir utslag på SDOraCL. Pasienten var ellers adherent på alle tilgjengelige BAASIS®-besvarelser. En av besvarelsene hadde imidlertid en VAS-score  $< 100$ , dersom dette skal benyttes som en ekstra målemetode. Den andre pasienten klassifisert som NA av SDOraCL, var i tillegg klassifisert som NA ut ifra adherence-scoren, men pasienten besvarte BAASIS® som adherent. Dette er en interessant sammenligning, der både det direkte adherence-målet SDOraCL klassifiserer pasienten som NA, samtidig som legen gjør det. Selv mener pasienten derimot at den er adherent. Om dette er en ren tilfeldighet, eller om det faktisk er noe i det kan ikke sies, da det er for få slike sammenligninger. Enten er pasienten uærlig i sin besvarelse av BAASIS®, ellers så skyldes ikke den høye SDOraCL NA, men andre årsaker som kan gi intraindividuell variabilitet i konsentrasjonen av takrolimus (20), og legen kan ta feil i sin vurdering. Legen, som gir vurdering, har hatt full innsyn i journalen til pasienten, og ser konsentrasjonsmålingene av takrolimus. Det kan dermed også være at legen ut ifra disse variasjonene i takrolimus-målinger tenker at pasienten er NA.

Det var 4 pasienter som ble klassifisert som NA av tablettellingen, sett i tabell 3.5. Pasient 7 ble klassifisert som NA på grunn av takrolimustelling, SDOraCL mangler, og på alle BAASIS®-besvarelser er pasienten klassifisert som adherent. Pasient 8 er NA på B10, men dette kan ikke knyttes opp til tellingen da dette er fra en annen periode (B6 og B8). Men pasienten har en VAS-score  $< 100$  i B8, dersom dette tas med som en ekstra målemetode, fanger VAS-scoren samt tablettellingen opp NA fra samme periode. Pasient 9 er NA i B6, men dette skyldes tidsavvik, som ikke er noe som fanges opp ved en telling. SDOraCL er klassifisert som adherent, men pasienten er NA som følge av prednisolontellingen, og disse to målemetodene kan dermed ikke sammenlignes da de måler to ulike legemidler.

## Fordeler og begrensninger

Det er positivt at studien inkluderer både nylig transplanterte, samt 1-års pasienter. Da studier som inkluderer kun 1 år etter transplantasjon (56), ikke får med seg alle pasientene som er NA fordi flere allerede kan ha falt av, og tidlige intervensjoner blir vanskelig. Dette er etter anbefalinger om at studier som måler adherence bør være prospektive (29). Hovedstudien vil med dette kunne observere og fange opp adherence-endringer over tid.

Denne studien har flere begrensninger, fremfor alt at det på dette tidspunktet kun er inkludert 1/3 av pasientene (studieoppsettet er ikke laget for å kunne fullføres i løpet av en masteroppgave). Det er derfor alt for lav styrke til å kunne trekke noen gyldige konklusjoner.

Det kan ikke utelukkes at det foregår en selektering i inkluderingen. Pasientene som takket nei, samt de som trakk seg, kan være de som burde vært med, da disse med stor sannsynlighet kan være pasienter som er mer NA. Imidlertid var prosentandelen som takket nei til inkludering lav i forhold til antallet som ble inkludert, og dette vil dermed troliges ikke skape en relevant skjevhet i innsamlingen av adherence-data, da andelen er  $< 10\%$  og lavere enn i andre studier (73). Andelen som trakk seg var også lav (1,7%). Det er tidligere vist at det ikke er noen forskjell i demografiske og kliniske data mellom pasienter som sier ja til studiedeltakelse, sammenlignet med de som sier nei (63). Hovedhensikten med studien var heller ikke å beskrive NA i denne populasjonen, men først og fremst å validere verktøyet. Sosioøkonomiske variabler er ikke tatt til rette for i studien, og dette er, som nevnt tidligere i oppgaven, av stor betydning for omfanget av NA (13, 41, 42, 44). Samtidig var dette en valideringsstudie for å finne en gyldig målemetode for adherence blant nyretransplanterte. Dermed var det viktigere å se på om målemetodene fungerte i praksis og opp mot hverandre, heller enn å ha hovedfokus på hvor mange av de nyretransplanterte som hadde dårlig adherence. At det da kan ha vært noen mulige deltakere som takket nei, og som hadde dårlig adherence, er dermed ikke av stor betydning for selve målet med studien.

Det kan aldri garanteres at en pasient som besvarer BAASIS© er ærlig. Dette er en begrensning som kan skape usikkerhet, og som alltid vil være til stede ved bruk av et selvrapporterende spørreskjema. Heller ingen av de andre målemetodene er selektive nok til at det med sikkerhet er adherence som måles, da det er såpass mange andre faktorer som kan spille inn.

En del data mangler blant de inkluderte pasientene, da mye enda ikke er blitt mulig å innhente. Blant de lokale takrolimus-konsentrasjonsmålingene innhentet fra sykehusene utenfor OUS-Rikshospitalet, samt adherence-score gitt av behandlende lege/sykepleier som har oppfølging lokalt, er det innhentet 40,7 % og 37 %. For mange av pasientene i gruppe B, samt et par i gruppe A, ble det derfor ikke fullført en triangelmetode for å kunne vurdere adherence. Den planlagte tilgangen til Reseptregisteret var heller ikke godkjent og kunne brukes i denne masteroppgaven. Dette er selvsagt en stor svakhet, da det meste av litteratur i dag, som omhandler adherence-målemetoder, baserer seg på triangelmetoden (56).

Da en såpass stor mengde data mangler, blir det vanskelig å se på hvilken kombinasjon av målemetoder som er best. Det er alt for få hendelser å sammenligne, og det er lite som hittil er nevneverdig.

Studieforløpet er langt fra ferdig, og hittil kan ikke studien gi informasjon om adherence-enderinger over tid. Det ser til nå ut til at andelen NA er større lengre ut i transplantasjonsforløpet (gruppe B). Likevel kan ikke dette sies med sikkerhet, da dette kun blir en antagelse, der ulike grupper med pasienter blir sammenlignet opp mot hverandre. Det blir i hovedstudien mer interessant å se på faktiske endringer og forskjeller i adherence, når all adherencedata for gruppe A er blitt innhentet 1 år ut i transplantasjonsforløpet. Dette kan da sammenlignes opp mot adherencedata i tiden rett etter transplantasjon.

Det er ikke blitt brukt noen referansestandard, som for eksempel EM, som tidligere er blitt vellykket brukt (56). Det hadde vært interessant og sammenlignet BAASIS© opp mot EM, da begge kan fange opp avvik i tidsinntak. Men dette ble vanskelig, da EM er svært kostbart og måler kun ett legemiddel av gangen, og sier ikke noe om riktig dose blir tatt, bare at legemiddeldispenseren er åpnet (31). Likevel ville dette blitt en viktig sammenligning opp mot BAASIS©.

## 5 Konklusjon

Dette er den første studien i Norge som validerer et verktøy til måling av adherence blant nyretransplanterte. BAASIS© ser så langt ut til å fungere i klinisk praktisk, og er enkelt for pasientene å gjennomføre. Svarresponsen er høy, i nivå med hva som kan forventes av et selvrapporteringsverktøy, og både nettversjon og papirversjon gir lik informasjon. BAASIS© sammenlignet opp mot andre målemetoder har hittil ikke vist noen god korrelasjon. Det er fortsatt mye data som mangler, og dette fører til at flere statistiske analyser ikke enda er gjennomførbare.

BAASIS© har vist å fange opp NA blant nyretransplanterte i en normal prosentandel i forhold til liknende studier. Den vanligste årsaken til NA var tidsavvik i doseringsinntaket. Pasienter som besvarte BAASIS© sekvensielt, hadde en økt sannsynlighet for å bli klassifisert som NA på grunn av tidsavvik. Det er hittil ingen indikasjoner på at kontrollgruppen, som sjeldnere blir spurt om sin adherence, er mer NA. Det ser ut til at det er en økt tendens av NA ut i transplantasjonsforløpet. Før hovedstudien er gjennomført, er det for tidlig å trekke en fast konklusjon.

Studien må gjennomføres i sin helhet før det med sikkerhet kan konkluderes at BAASIS© er en adherence-målemetode som burde tas inn i den årlige oppfølgingen av NNR. Og eventuelt hvilke andre målemetoder som burde være med i kombinasjon, for best å fange opp nyretransplantertes adherence til sin ISB. BAASIS© vil likevel, med stor sannsynlighet, bli et viktig verktøy for videre behandlingsoptimalisering av denne pasientgruppen.

# Litteraturliste

1. Parham P, Janeway C. The immune system. 3rd ed. utg. London: Garland Science, 2009.
2. Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. The New England journal of medicine 2004; 351: 2678-80.
3. Bakkan P. Organdonasjon og transplantasjon. Årsrapport. Oslo Univeristetssyehus Rikshospitalet 2014.
4. Gjersvik P. Organtransplantasjon. Tidsskrift Norsk Legeforening 1999; 119: 3116.
5. Reisæter A. Nyretransplantasjon i Noreg - eit historisk perspektiv. Tidsskrift Norsk Legeforening 1999; 119: 3163-6.
6. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell ... : 2013. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2013.
7. Norsk Nefrologiregister. Annual report 2013. The Norwegian Renal Registry. 2013.
8. Hartmann A, Holdaas H, Os I et al. Stadieinndeling og måling av nyrefunksjon ved kronisk nyresykdom. Tidsskrift Norsk Legeforening 2006.
9. Oslo Univeristetssykehus Rikshospitalet. Protokoll for nyre-, pancreas- og øycelle-transplantasjon. 2014-15.
10. Humar A, Denny R, Matas AJ et al. Graft and quality of life outcomes in older recipients of a kidney transplant. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation 2003; 1: 69-72.
11. Myrseth A, Reisæter A. "Veien videre" for nyre- og pankreastransplanterte. 2012.
12. Thorsby E. Norsk transplantasjonsmedisin gjennom 50 år. Transplantation medicine in Norway through 50 years 2006; 126: 3305-10.
13. Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. Drugs 2007; 67: 1463-81.
14. Fung JJ. Tacrolimus and transplantation: a decade in review. Transplantation 2004; 77: S41-3.
15. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. The New England journal of medicine 2000; 342: 605-12.
16. Walker RPD, Whittlesea C. Clinical pharmacy and therapeutics. 5th ed.. utg. Edinburgh ; New York: Edinburgh ; New York: Elsevier, 2012.
17. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. BMJ (Clinical research ed) 1999; 318: 1104-7.
18. Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. Drugs 2008; 68 Suppl 1: 3-10.
19. SPC Prograf: Statenslegemiddelverk.  
[http://slv.no/ layouts/Preparatomtaler/Spc/1994-01701.pdf](http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/1994-01701.pdf) (23. mars 2015).
20. Knops N, Levtchenko E, van den Heuvel B et al. From gut to kidney: transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation. International journal of pharmaceutics 2013; 452: 14-35.
21. Dobbels F, Berben L, De Geest S et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. Transplantation 2010; 90: 205-19.
22. De Geest S, Abraham I, Moons P et al. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. The Journal of



- heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 1998; 17: 854-63.
23. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O et al. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney international* 2014; 85: 1404-11.
  24. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 333-40.
  25. Doesch AO, Mueller S, Akyol C et al. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. *Drug design, development and therapy* 2013; 7: 1253-8.
  26. Muduma G, Odeyemi I, Smith-Palmer J et al. Budget impact of switching from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus in renal transplant recipients in the UK based on differences in adherence. *Patient preference and adherence* 2014; 8: 391-9.
  27. Felleskatalogen over farmasøytiske preparater markedsført i Norge : 2014. 56. utg. utg. Oslo: Felleskatalogen, 2014.
  28. World Health Organization. *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: Geneva : World Health Organization, 2003.
  29. Fine RN, Becker Y, De Geest S et al. Nonadherence consensus conference summary report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009; 9: 35-41.
  30. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 858-73.
  31. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 487-97.
  32. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation* 2000; 70: 1240-4.
  33. Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RA. Medication compliance after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 914-20.
  34. Butler JA, Roderick P, Mullee M et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77: 769-76.
  35. Dharancy S, Giral M, Tetaz R et al. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clinical transplantation* 2012; 26: E293-9.
  36. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplantation proceedings* 2011; 43: 318-23.
  37. Morales JM, Varo E, Lazaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clinical transplantation* 2012; 26: 369-76.
  38. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2014; 27: 657-66.
  39. Lennerling A, Forsberg A. Self-reported non-adherence and beliefs about medication in a Swedish kidney transplant population. *The open nursing journal* 2012; 6: 41-6.

40. Massey EK, Tielen M, Laging M et al. The role of goal cognitions, illness perceptions and treatment beliefs in self-reported adherence after kidney transplantation: a cohort study. *Journal of psychosomatic research* 2013; 75: 229-34.
41. Couzi L, Moulin B, Morin MP et al. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. *Transplantation* 2013; 95: 326-32.
42. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G et al. Graft failure due to noncompliance among 628 kidney transplant recipients with long-term follow-up: a single-center observational study. *Transplantation* 2014; 97: 925-33.
43. Morrissey PE, Reinert S, Yango A et al. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplantation proceedings* 2005; 37: 2044-7.
44. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL et al. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009; 9: 2597-606.
45. Frazier PA, Davis-Ali SH, Dahl KE. Correlates of noncompliance among renal transplant recipients. *Clinical transplantation* 1994; 8: 550-7.
46. Burkhalter H, Wirz-Justice A, Cajochen C et al. Daytime sleepiness in renal transplant recipients is associated with immunosuppressive non-adherence: a cross-sectional, multi-center study. *Clinical transplantation* 2014; 28: 58-66.
47. Kung M, Koschwanez HE, Painter L et al. Immunosuppressant nonadherence in heart, liver, and lung transplant patients: associations with medication beliefs and illness perceptions. *Transplantation* 2012; 93: 958-63.
48. Spivey CA, Chisholm-Burns MA, Damadzadeh B et al. Determining the effect of immunosuppressant adherence on graft failure risk among renal transplant recipients. *Clinical transplantation* 2014; 28: 96-104.
49. Chisholm MA, Kwong WJ, Spivey CA. Associations of characteristics of renal transplant recipients with clinicians' perceptions of adherence to immunosuppressant therapy. *Transplantation* 2007; 84: 1145-50.
50. Massey EK, Tielen M, Laging M et al. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 375-80.
51. Greenstein S, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation* 1998; 66: 1718-26.
52. Cleemput I, Kesteloot K, Vanrenterghem Y et al. The economic implications of non-adherence after renal transplantation. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 1217-34.
53. Vlaminc H, Maes B, Evers G et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004; 4: 1509-13.
54. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007; 7: 2704-11.
55. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection.

- American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2003; 3: 68-73.
56. Schafer-Keller P, Steiger J, Bock A et al. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2008; 8: 616-26.
  57. Butler JA, Peveler RC, Roderick P et al. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. Transplantation 2004; 77: 786-9.
  58. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM et al. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). Patient education and counseling 2005; 59: 13-20.
  59. Cleemput I, Dobbels F. Measuring patient-reported outcomes in solid organ transplant recipients: an overview of instruments developed to date. Pharmacoeconomics 2007; 25: 269-86.
  60. Leuven-Basel Adherence Research Group, University of Basel. The Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale (BAASIS Explanation). 2005.
  61. Deschamps AE, De Geest S, Vandamme AM et al. Diagnostic value of different adherence measures using electronic monitoring and virologic failure as reference standards. AIDS patient care and STDs 2008; 22: 735-43.
  62. Marsicano Ede O, Fernandes Nda S, Colugnati F et al. Transcultural adaptation and initial validation of Brazilian-Portuguese version of the Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications scale (BAASIS) in kidney transplants. BMC nephrology 2013; 14: 108.
  63. De Bleser L, Dobbels F, Berben L et al. The spectrum of nonadherence with medication in heart, liver, and lung transplant patients assessed in various ways. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2011; 24: 882-91.
  64. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. British journal of clinical pharmacology 2012; 73: 691-705.
  65. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. Pediatric transplantation 2010; 14: 968-75.
  66. Borra LC, Roodnat JJ, Kal JA et al. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2010; 25: 2757-63.
  67. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. Pediatrics 2004; 113: 825-32.
  68. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clinical therapeutics 1999; 21: 1074-90; discussion 3.
  69. Wild D, Grove A, Martin M et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2005; 8: 94-104.
  70. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review.

- Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2005; 18: 1121-33.
71. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D et al. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric transplantation* 2008; 12: 284-8.
  72. Venkat VL, Nick TG, Wang Y et al. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatric transplantation* 2008; 12: 67-72.
  73. Miller LG, Liu H, Hays RD et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *Journal of general internal medicine* 2002; 17: 1-11.
  74. McNabb JJ, Nicolau DP, Stoner JA et al. Patterns of adherence to antiretroviral medications: the value of electronic monitoring. *AIDS (London, England)* 2003; 17: 1763-7.

# Appendix A - BAASIS©-spørreskjema

Basel evalueringsskala for etterlevelse av behandling med  
immundempende medisiner (BAASIS® skriftlig  
spørreundersøkelse)

Pasientens initialer/studienummer:

Dato for pasientens besøk \_\_ / \_\_ / \_\_

## Introduksjon til spørreundersøkelsen

Immunhemmende medisiner er de tablettene du tar for at kroppen ikke skal avstøte transplantatet. Vi vet at det for mange kan være vanskelig å ta immundempende medisiner på riktig måte og til samme tid hver dag.

Vi ønsker å undersøke hvordan du bruker disse medisinene i ditt daglige liv og hjelpe deg til å få maksimal effekt av dem.

Vi ber deg svare på følgende spørsmål så nøyaktig og oppriktig som mulig. Be om hjelp hvis du trenger det.

**Basel evalueringsskala for etterlevelse av behandling med  
immundempende medisiner (BAASIS® skriftlig  
spørreundersøkelse)**

**1a. Kan du huske å ikke ha tatt en dose av noen av dine immundempende medisiner de siste fire ukene?**

☐ Ja            ☐ Nei

(Hvis ja): Husker du hvor ofte det skjedde?

- ☐ Én gang
- ☐ To ganger
- ☐ Tre ganger
- ☐ Fire ganger
- ☐ Mer enn fire ganger

**1b. (Fylles bare ut hvis du svarte «Ja» på spørsmål 1a)**

**Kan du huske å ha hoppet over to eller flere doser på rad av dine immundempende medisiner de siste fire ukene?**

☐ Ja            ☐ Nei

(Hvis ja): Husker du hvor ofte det skjedde?

- ☐ Én gang
- ☐ To ganger
- ☐ Tre ganger
- ☐ Fire ganger
- ☐ Mer enn fire ganger

---

Side 2 av 5

BAASIS skriftlig spørreskjema

University of Basel, Leuven-Basel Adherence Research Group, Institute of Nursing Science, University of Basel, Switzerland, 2005. Tillatelse til og vilkår for å bruke BAASIS® fås fra [sabina.degeest@unibas.ch](mailto:sabina.degeest@unibas.ch)

**Basel evalueringsskala for etterlevelse av behandling med  
immundempende medisiner (BAASIS® skriftlig  
spørreundersøkelse)**

**2. De immundempende medisinene skal tas til bestemte tider, etter anbefaling fra ditt transplantasjonsteam.**

**Kan du huske å ha tatt dine immundempende medisiner mer enn to timer før eller etter anbefalt tidspunkt de siste fire ukene?**

☐ Ja      ☐ Nei

(Hvis ja): Husker du hvor ofte det skjedde?

- ☐ Én gang
- ☐ To til tre ganger
- ☐ Fire til fem ganger
- ☐ Annenhver til tredjehver dag
- ☐ Nesten hver dag

**3. Har du endret den forskrevne dosen (for eksempel tatt flere eller færre tabletter) av dine immundempende medisiner de siste fire ukene, uten at legen har bedt deg om det?**

☐ Ja      ☐ Nei

**4. Har du sluttet helt å ta dine immundempende medisiner i løpet av det siste året, uten at legen har bedt deg om det?**

☐ Ja      ☐ Nei

**Basel evalueringsskala for etterlevelse av behandling med  
immundempende medisiner (BAASIS® skriftlig  
spørreundersøkelse)**

**5. Til slutt vil vi be deg om å vurdere i hvilken grad du har klart å ta dine immundempende medisiner som forskrevet de siste fire ukene.**

**Ta utgangspunkt i skalaen på neste side og angi hvor stor del av tiden du mener at du tok dine immundempende medisiner korrekt (ta hensyn til både om og når) de siste fire ukene?**

*For eksempel:*

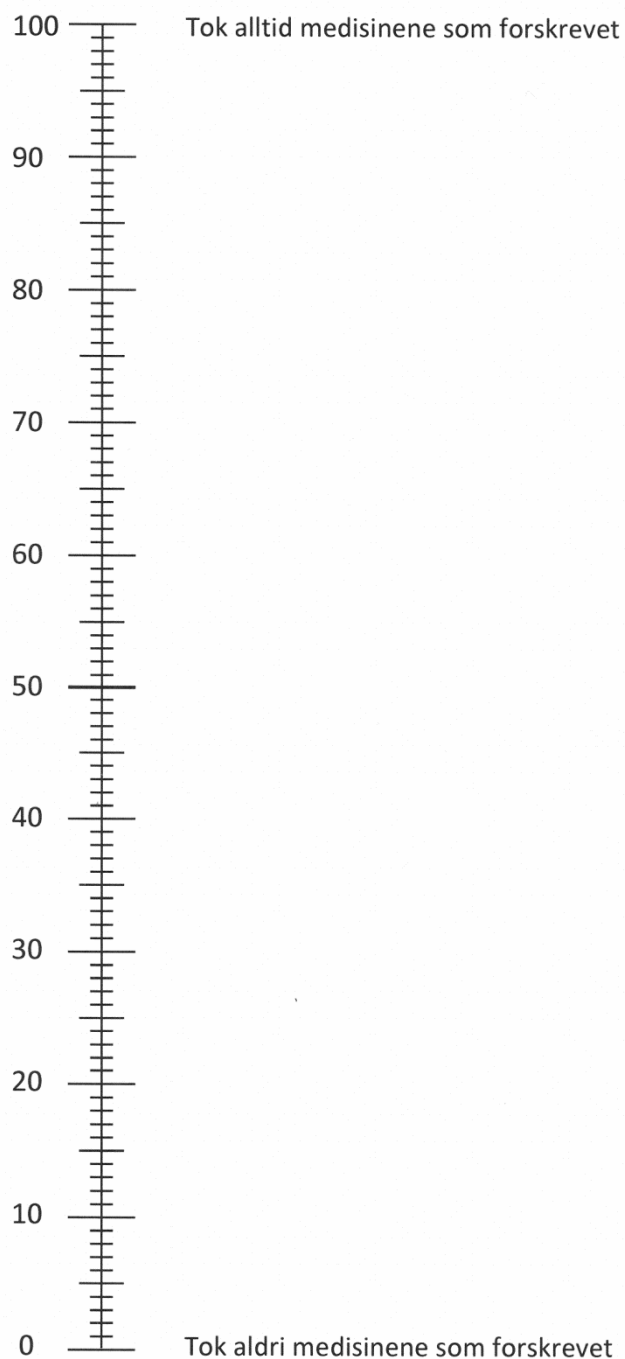
*0 % = tok aldri medisinene som forskrevet*

*50 % = tok medisinene som forskrevet halvparten av tiden*

*100 % = tok alltid medisinene som forskrevet*



**Basel evalueringsskala for etterlevelse av behandling med  
immundempende medisiner (BAASIS® skriftlig  
spørreundersøkelse)**



# Appendix B – Samtykkeskjema

[ADHERENCE – Hoveddel – 12. mai 2014]

## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

### *Adherence til immundempende behandling etter nyretransplantasjon - validering av et verktøy*

#### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg som er nyretransplantert om å delta i en forskningsstudie for å validere et verktøy til å undersøke hvor godt nyretransplanterte pasienter følger anvisningene om hvordan de skal ta sine immundempende legemidler. Alle som er nyretransplantert må bruke immundempende medisiner for at den nye nyren ikke skal bli avstøtt av kroppen. Det er viktig at man tar denne medisinen hver dag og til riktig tid. Til nå har vi ikke hatt noen metode for å samle inn hvor godt de transplanterte følger opp dette etter transplantasjon, men nå er det kommet et internasjonalt spørreskjema som vi ønsker å se hvordan fungerer her i Norge. Hensikten med studien er i første omgang å se om dette skjemaet, eventuelt sammen med andre data som vi kan hente inn, kan brukes i Norge. Studien er initiert av Nyreseksjonen på Rikshospitalet

#### **Hva innebærer studien?**

Hvis du velger å bli med i denne studien må du fylle ut et skjema med 5 spørsmål om hvordan du tar dine immundempende medisiner. Skjemaet skal helst fylles ut på nettet, men i unntaksfall kan også papirskjemaer brukes.

*Hvis du nylig er transplantert* skal du fylle ut dette skjemaet 4 ganger mens du fortsatt er på Rikshospitalet, 2 ganger etter at du kommet hjem fra Rikshospitalet og i tillegg 3 ganger i anslutning til at du kommer på 1-års kontroll på Rikshospitalet. Vi skal også telle hvor mange tabletter du bruker i en 2-ukers periode en gang i løpet av ditt opphold på Rikshospitalet.

*Hvis du er transplanter for en tid siden* og nå skal på 1-årskontroll på Rikshospitalet så skal du fylle ut skjemaet under den kontrollen og 2 ganger etter at du er tilbake hjemme.

I tillegg kommer vi til å be din behandlende lege og sykepleier besvare hvordan de tror at du tar dine immundempende medisiner og vi kommer til å samle inn alle målte takrolimus konsentrasjoner som er gjort på deg siden du ble transplantert, da variasjonen i disse prøvene også kan si noe om hvor nøye man er med å ta sine immundempende medisiner.

Vi skal også hente ut data om hvordan din nyre fungerer over tid fra Norsk Nefrologiregister, og hvilke legemidler du har hentet ut på apoteket fra Reseptregistret. Du må signere et eget samtykkeskjema til Norsk Nefrologiregister for at vi skal kunne hente ut disse dataene, det vil skje ca. 10 uker etter transplantasjonen. Så om du er en av de som nå kommer på 1-års kontroll så har du allerede gjort det. Reseptregistret er et såkalt pseudonymt register som Folkehelseinstituttet håndterer. Alle som henter ut medisiner på norske apotek blir registrert i dette registret, men ingen kan se hvem det er og om vi skal kunne få ut data om deg må du gi ditt spesifikke samtykke til det på dette skjemaet.

#### **Mulige fordeler og ulemper**

Du vil ikke ha noen direkte fordeler ved å være med i denne studien, men du vil hjelpe oss å validere dette verktøyet slik at vi i fremtiden kan finne ut om dette er et stort problem eller ikke i Norge. Hvis vi finner at det er mange som ikke tar sine immundempende medisiner som de skal, så vil dette verktøyet kunne hjelpe oss til å lage et bedre opplegg for at nyretransplanterte skal kunne følge anvisningen bedre. Du vil heller ikke ha noen spesielle ulemper ved å være med i studien, men du må som sagt fylle ut dette 5-spørsmåls skjemaet flere ganger, men du trenger ikke komme på noen ekstra besøk på sykehuset for dette.

[ADHERENCE – Hoveddel – 12. mai 2014]

**Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste.

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Vi kommer også som nevnt over å hente ut opplysninger om deg fra Norsk Nefrologiregister og fra Reseptregistret. All informasjon som vi har innhentet om deg vil bli slettet 5 år etter avslutning av prosjektet, det vil si ca. år 2022.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

**Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte professor Anders Åsberg, 23 07 19 37/918 13 624.

**Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.**

**Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.**

[ADHERENCE – Kapittel B – 12. mai 2014]

### Kapittel B – Personvern og økonomi

#### Personvern

Opplysninger som registreres om deg er laboratoriedata som takrolimuskonsentrasjoner og nyrefunksjonsparametere som for eksempel serum kreatinin; hva du har svart på spørreskjemaene; hvordan din behandlende lege tror at du tar dine immundempende medisiner; alder, vekt, transplantasjonstidspunkt osv.

Fra Reseptregistret skal vi hente ut informasjon om hvilke medisiner du har hentet ut på apotek i perioden fra transplantasjonen og 18 måneder etter transplantasjonen.

Fra Norsk nefrologiregister skal vi hente ut hvordan din nyrefunksjon og helse for øvrig er over tid.

Myndigheter eller andre har rett til innsyn i relevante deler av journalen. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn har taushetsplikt.

Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

#### Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

#### Økonomi

Studien er finansiert gjennom interne forskningsmidler ved Nyreseksjonen på Rikshospitalet.

#### Informasjon om utfallet av studien

Spørsmål om resultatene som kommer ut av denne studien kan fås etter at studien er avsluttet ved å henvende seg til professor Anders Åsberg på telefon 23 07 19 37/918 13 624

### Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, rolle i studien, dato)